

PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE
Bureau international



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁴ : C07K 7/10, 7/06, C12N 15/00 G01N 33/569, A61K 39/21, 37/02		A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 88/ 05440 (43) Date de publication internationale: 28 juillet 1988 (28.07.88)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR88/00025 (22) Date de dépôt international: 15 janvier 1988 (15.01.88) (31) Numéros des demandes prioritaires: 003,764 87/01739 87/05398 (32) Dates de priorité: 16 janvier 1987 (16.01.87) 11 février 1987 (11.02.87) 15 avril 1987 (15.04.87) (33) Pays de priorité: US FR FR (60) Brevet ou demande principal(e) (63) Apparenté(e) par continuation US 013,477 (CIP) Déposée le 11 février 1987 (11.02.87) (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): INSTITUT PASTEUR [FR/FR]; 25-28, rue du Dr.-Roux, F-75015 Paris (FR).		(72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): ALIZON, Marc [FR/ FR]; 71, rue du Cardinal-Lemoine, F-75005 Paris (FR). MONTAGNIER, Luc [FR/FR]; 21, rue de Malabry, F- 92350 Le-Plessis-Robinson (FR). GUETARD, Denise [FR/ FR]; 4 B, rue Anselme-Payen, F-75015 Paris (FR). CLA- VEL, François [FR/US]; 12103 Porttree Drive, Rockville, MD 20852 (US). SONIGO, Pierre [FR/FR]; 23, rue Guten- berg, F-75015 Paris (FR). GUYADER, Mireille [FR/FR]; 68, rue Laugier, F-75017 Paris (FR). TIOLLAIS, Pierre [FR/ FR]; 16, rue de la Glacière, F-75013 Paris (FR). CHAKRA- BARTI, Lisa [FR/FR]; 16, rue des 3 Portes, F-75005 Paris (FR). DESROSIERS, Ronald [US/US]; 13 Causeway Street, Udon, MA 01749 (US). (74) Mandataires: GUTMANN Ernest etc.; S.C. Ernest Gutmann - Yves Plasserand, 67, boulevard Haussmann, F-75008 Paris (FR). (81) Etats désignés: AU, DK, JP, KR, US. Publiée Avec rapport de recherche internationale. Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.	
(54) Title: PEPTIDES HAVING IMMUNOLOGICAL PROPERTIES 2-HIV-2			
(54) Titre: PEPTIDES AYANT DES PROPRIÉTÉS IMMUNOLOGIQUES 2-HIV-2			
(57) Abstract			
<p>Peptides having immunological properties in common with those of the peptidic skeleton of peptides of viruses of the family HIV-2, particularly the envelope glycoprotein of HIV-2, characterized in that they have also a peptidic structure in common with the peptidic skeleton of peptides of SIV, particularly the envelope glycoprotein of SIV. The invention also relates to diagnosis compositions capable of detecting an infection due to HIV-2 and to vaccine compositions.</p>			
(57) Abrégé			
<p>Peptides ayant des propriétés immunologiques en commun avec celles de l'ossature peptidique des peptides des virus de la classe HIV-2, notamment de la glycoprotéine d'enveloppe de HIV-2, caractérisés en ce qu'ils ont également une structure peptidique en commun avec l'ossature peptidique des peptides de SIV, notamment de la glycoprotéine d'enveloppe de SIV. L'invention concerne des compositions de diagnostic capable de détecter une infection due à HIV-2 et des compositions de vaccin.</p>			

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	FR	France	ML	Mali
AU	Australie	GA	Gabon	MR	Mauritanie
BB	Barbade	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
BE	Belgique	HU	Hongrie	NL	Pays-Bas
BG	Bulgarie	IT	Italie	NO	Norvège
BJ	Bénin	JP	Japon	RO	Roumanie
BR	Brésil	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CF	République Centrafricaine	KR	République de Corée	SE	Suède
CG	Congo	LI	Liechtenstein	SN	Sénégal
CH	Suisse	LK	Sri Lanka	SU	Union soviétique
CM	Cameroun	LU	Luxembourg	TD	Tchad
DE	Allemagne, République fédérale d'	MC	Monaco	TG	Togo
DK	Danemark	MG	Madagascar	US	Etats-Unis d'Amérique
FI	Finlande				

5

Peptides ayant des propriétés immunologiques de HIV-2

La présente invention est relative à des peptides ayant des propriétés immunologiques, le cas échéant immunogènes, en commun avec des antigènes susceptibles d'être obtenus sous une forme purifiée, à partir de virus capables de provoquer des lymphadénopathies susceptibles d'être relayées ensuite par le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) chez l'homme.

L'invention concerne en particulier des peptides antigéniques susceptibles d'être reconnus par des anticorps induits chez l'homme par des virus désignés par l'abréviation HIV, selon la nomenclature définie dans NATURE. Elle concerne également des peptides ayant des propriétés immunogènes ou susceptibles d'être rendus immunogènes in vivo, cette immunogénicité étant susceptible de se manifester par l'induction in vivo d'anticorps reconnaissant des antigènes caractéristiques des virus HIV-2 et même, au moins en ce qui concerne certains de ces peptides, des antigènes issus de HIV-1.

L'invention concerne en outre des applications de ces peptides à la fabrication de compositions pour le diagnostic in vitro chez l'homme de potentialité de certaines formes du SIDA et, en ce qui concerne certains d'entre eux, à la production de compositions immunogènes et de compositions vaccinales contre les rétrovirus HIV.

De même l'invention concerne les applications aux mêmes fins des anticorps susceptibles d'être induits

in vivo par les peptides immunogènes ou rendus immunogènes et, pour certains de ces anticorps, leurs applications à la production de principes actifs de médicaments contre ces SIDA humains.

5 L'invention concerne également la mise en oeuvre de certains de ces peptides dans des procédés pour le diagnostic in vitro chez l'homme de certaines formes du SIDA, ainsi que leur application à la constitution de trousse ou "kits" de diagnostic.

10 Un premier rétrovirus dénommé LAV-1 ou HIV-1 a été isolé et décrit dans la demande de brevet GB.83/24.800 et une demande EP.84/401.834 du 14/09/84. Ce virus a également été décrit par F.Barre Sinoussi et al. dans Science, 220 n° 45-99, 20 pages 868-871.

15 Des variants de ce virus HIV-1 désignés par LAV ELI et LAV MAL, ont également été isolés, caractérisés et décrits dans la demande de brevet EP.84/401.834.

20 Les virus HIV-1 et leurs variants possèdent les propriétés suivantes :

- ils ont pour cibles préférencielles les cellules Leu3 (ou lymphocytes T4) humaines et leurs cellules dérivées "immortalisées".

25 - ils ont une activité transcriptase inverse nécessitant la présence d'ions Mg^{2+} et présentent une forte activité pour le poly(adenylate-oligo-deoxythymidylase) poly(A)-oligo(dT)12-18)

- ils ont une densité de 1,16 à 1,17 sur gradient de sucrose,

30 - ils ont un diamètre moyen de 139 nanomètres et un noyau de diamètre moyen de 41 nanomètres,

- les lysats de ces virus contiennent une protéine p25 (protéine du noyau) qui ne croise pas immunologiquement avec la protéine p24 de HTLV-1,

35 - ils contiennent une protéine p42 appartenant à leur enveloppe,

- ils contiennent également une glycoprotéine d'enveloppe gp110 d'un poids moléculaire de 110.000.

L'isolement et la caractérisation de rétrovirus appartenant à une classe distincte et n'ayant qu'une parenté immunologique réduite avec les précédents, ont été décrits dans la demande de brevet européen n° 87/400.151.4. Ces rétrovirus qui ont été regroupés sous la désignation HIV-2, ont été isolés chez plusieurs malades africains présentant des symptômes d'une lymphadénopathie ou d'un SIDA.

Les rétrovirus du type HIV-2 comme les rétrovirus du type HIV-1, se caractérisent par un tropisme pour les lymphocytes T4 humains et par un effet cytopathogène à l'égard de ces lymphocytes, lorsqu'ils s'y multiplient, pour alors causer soit des poly-adénopathies généralisées et persistantes, soit un SIDA.

Plus généralement les rétrovirus purifiés par HIV-2 possèdent en général les propriétés suivantes :

- la cible préférentielle des rétrovirus HIV-2 est constituée par les cellules Leu3 (ou lymphocytes T4) humaines et pour des cellules "immortalisées" dérivées de ces lymphocytes T4 ;
- ils sont cytotoxiques pour les lymphocytes T4 humains
- ils ont une activité de transcriptase inverse nécessitant la présence d'ions Mg^{2+} et présentant une forte activité pour le poly(adénylate-oligodéoxythylmidylase) (poly(A)-oligo(dT) 12-18) ;
- ils ont une densité de 1,16 dans un gradient de sucrose ;
- ils ont un diamètre moyen de 140 nanomètres et un noyau ayant un diamètre moyen de 41 nanomètres ;
- ils peuvent être cultivés dans des lignées permanentes du type HUT ou exprimant la protéine T4 ;
- ils ne sont pas infectieux pour les lymphocytes T8 ;
- les lysats de ces virus contiennent une protéine p26

qui ne croise pas immunologiquement avec la protéine p24 du virus HTLV-I ou du virus HTLV-II ;

- ces lysats contiennent en outre une protéine p16 qui n'est pas reconnue immunologiquement par la protéine p19 de HTLV-I ou de HTLV-II dans des essais de radioimmuno-précipitation ;

- ils contiennent en outre une glycoprotéine d'enveloppe ayant un poids moléculaire de l'ordre de 130.000-140.000 qui ne croise pas immunologiquement avec la gp110 des HIV-1, mais qui en revanche croise immunologiquement avec la glycoprotéine d'enveloppe gp140 de STLV-III (virus isolé chez le singe) ;

- ces lysats contiennent encore des antigènes marquables par la ³⁵S-cystéine, dont les poids moléculaires s'étagent entre 32.000 et 42.000-45.000 : ils comprennent notamment un antigène ayant un poids moléculaire de l'ordre de 36.000 et un antigène ayant un poids moléculaire de l'ordre de 42.000, l'un de ces antigènes (p36 et p42) constituant vraisemblablement une glycoprotéine transmembranaire du virus HIV-2 ;

- l'ARN génomique des HIV-2 n'hybride pas avec l'ARN génomique de HIV-1 dans des conditions stringentes ;

- dans des conditions non stringentes, l'ARN génomique de HIV-2 n'hybride, ni avec le gène env et le LTR qui le jouxte, de HIV-1, ni avec des séquences de la région pol du génome de HIV-1 ;

- dans des conditions non stringentes, il hybride faiblement avec des séquences de nucléotides de la région de HIV-1.

Un autre rétrovirus dénommé SIV-1, cette dénomination remplaçant la dénomination antérieurement connue STLV III, a été isolé chez le singe macaque rhésus. (M.D.Daniel et al. Science 228, 1201 (1985) N.L.Letwin et al, Science 230, 71 (1985) sous l'appellation "STLV-IIImac").

Un autre rétrovirus, désigné "STLV-III_{AGM}", (ou SIV_{AGM}) a été isolé chez des singes verts sauvages. Mais, contrairement au virus présent chez le singe macaque rhésus, la présence de "STLV-III_{AGM}" ne semble pas induire une maladie du type SIDA chez le singe vert d'Afrique.

Une souche du rétrovirus SIV-1mac a été déposée à la CNCM le 7 Février 1986 sous le n° I-521. Des études ont montré que le rétrovirus SIV-1 comporte certaines protéines possédant une certaine parenté immunologique avec des protéines ou glycoprotéines structurales susceptibles d'être obtenues dans des conditions analogues, à partir de HIV-2. Ce rétrovirus SIV-1, dont on a constaté le caractère infectieux chez les singes, avait été désigné par STLVIII par les chercheurs qui l'ont isolé (références bibliographiques précitées).

Pour la commodité du langage, ces virus ne seront plus désignés dans ce qui suit que par l'expression SIV (l'expression SIV est l'abréviation anglaise de "Simian Immunodeficiency Virus" (virus d'immunodéficience du singe)) éventuellement suivi d'une abréviation désignant l'espèce de singe dont ils sont issus, par exemple, MAC (ou mac) pour le macaque ou AGM pour le singe vert d'Afrique (abréviation de "African Green Monkey").

En mettant en oeuvre les mêmes techniques que celles rappelées plus haut, il a été constaté que l'on pouvait également obtenir à partir de SIV-1mac :

- une protéine principale du noyau p27, ayant un poids moléculaire de l'ordre de 27 kilodaltons,
- une glycoprotéine majeure d'enveloppe, gp140,
- une protéine vraisemblablement transmembranaire p32, qui n'est guère observée en RIPA lorsque le virus a au préalable été marqué par la ³⁵S-cystéine, mais qui peut

être observée dans les essais d'immunoempreintes (Western blots), sous forme de bandes larges.

Des études plus précises ont été réalisées en ce qui concerne les précédents virus HIV-2 et SIV. La poursuite de l'étude des rétrovirus HIV-2 a également conduit à l'obtention de séquences d'ADN complémentaires (ADNc) des ARNs de leurs génomes. La séquence nucléotidique complète de l'ADNc d'un rétrovirus représentatif de la classe HIV-2 (HIV-2 ROD) a été déposée le 21/02/-1986 à la CNCM sous le n° I-522, sous le nom de référence LAV-II ROD).

Cette séquence nucléotidique et les phases de lecture ouverte qu'elle contient sont indiqués à la figure 1 A.

En outre, la poursuite de l'étude d'autres rétrovirus a également permis d'aboutir à l'obtention de leurs séquences nucléotidiques complètes. Il en est en particulier ainsi de l'ADNc dérivé de l'ARN génomique de SIV.

Le clonage et le séquençage du virus SIV-1mac qui ont permis l'obtention de sa séquence nucléotidique ont été réalisés dans les conditions suivantes :

L'ADN de cellules HUT 78 infectées par le virus SIV (isolat STLV-III mac 142-83 décrit par Daniel et al. (1985) Science, 228, p.1201-1204, digéré partiellement par l'enzyme de restriction Sau3A a été cloné au site BamHI du bactériophage vecteur Lambda ELBL3 pour constituer une banque génomique. Les 2 millions de phages recombinants de la banque génomique ainsi constituée ont été criblés in situ en conditions de sécurité P3, à l'aide de séquences du virus HIV2 provenant des clones lambda-ROD4, lambda-ROD35 et E2 (Clavel et al. (1986-Nature, 324, p.691.) et nick-translatées.

L'hybridation a été réalisée en 5xSSC à 50°C et les lavages en 2xSSC à 50°C. Un seul clone contenant

l'ensemble des séquences virales a été obtenu. Ce clone est désigné par lambda-SIV-1. L'insérat du phage lambda-SIV-1 mesure 16,5 kb au total et comprend un provirus intégré auquel manquent seulement les 250 premières bases du LTR gauche, alors que le LTR droit est complet.

Le provirus intégré a été séquencé par la méthode des didéoxynucléotides après sous-clonage de fragments aléatoires dans le phage M13mp8. 300 sous-clones ont été analysés.

Des fragments d'ADNc provenant du clone Lambda SIV-1 insérés dans des plasmides pSIV-1.1 et pSIV-1.2 ont été déposés à la CNCM le 15 Avril 1987, sous les numéros I-658 (pSIV-1.1) et I-659 (pSIV-1.2).

Les résultats ont été mentionnés dans les figures décrites ci-après.

La figure 1B représente la séquence nucléotidique du génome viral de SIV et les séquences qui en sont déduites pour les protéines virales correspondant aux produits des gènes gag, pol, env, Q, X, R, tat, art, F.

Les figures 3 à 11 et la figure 1C représentent les comparaisons des produits théoriques des gènes viraux et des LTR entre HIV2 et SIVmac. (λSIV-1).

L'invention concerne de plus les fragments d'ADNc déduits de l'ADNc issu du génome entier de SIV-1, ces fragments contenant une ou plusieurs séquences issues de la séquence complète d'ADNc et qui codent pour des peptides intéressants de l'invention. Ces séquences sont indiquées à la figure 1B et, à la figure 1C pour ce qui a trait à la séquence LTR du virus,

Les séquences nucléiques de l'ADNc de SIV ont été placées en correspondance avec les séquences nucléiques du virus HIV-2 ROD pour ce qui concerne la séquence LTR (figure 1C). Cette présentation que l'on retrouve pour le génome entier en rapprochant la figure 1B

des figures 3 à 11 permet de repérer ou de déduire les acides nucléiques ayant des éléments de structure essentiels communs aux deux virus.

5 L'invention concerne naturellement aussi l'utilisation des cADNs issus de SIV ou de leurs fragments (ou de recombinants les contenant) en tant que sondes, pour le diagnostic de la présence ou non de virus HIV-2 dans des échantillons de sérums ou d'autres liquides ou
10 tissus biologiques obtenus à partir de patients suspectés d'être porteurs du virus HIV-2. Ces sondes sont de préférence marquées également (marqueurs radio-actifs, enzymatiques, fluorescents, etc.). Des sondes particulièrement intéressantes pour la mise en oeuvre du procédé de diagnostic du virus HIV-2 ou d'un
15 variant de HIV-2 peuvent être caractérisées en ce qu'elles comprennent la totalité ou une fraction de l'ADNc complémentaire du génome du virus SIV ou encore notamment les fragments recombinants contenus dans divers clones.

20 Les sondes mises en oeuvre dans ce procédé de diagnostic du virus HIV-2 et dans les kits de diagnostic ne sont en aucune façon réduites aux sondes décrites précédemment. Elles comprennent au contraire toutes les séquences nucléotidiques issues du génome du virus SIV, d'un variant de SIV ou d'un virus proche par sa structure,
25 dès lors qu'elles permettent la détection dans des fluides biologiques de personnes susceptibles de développer un SIDA, d'anticorps dirigés contre un HIV-2 ou d'un virus qui en est proche.

30 La détection peut être réalisée de toutes façons en soi connues. Elle peut comprendre une mise en contact de ces sondes soit avec les acides nucléiques obtenus à partir des cellules contenues dans ces sérums ou autres milieux biologiques, par exemple liquides
35 céphalo-rachidiens, salives, etc... Elle peut aussi

comprendre une mise en contact de ces sondes avec ces milieux eux-mêmes dès lors que leurs acides nucléiques ont été rendus accessibles à l'hybridation avec ces sondes, et ce dans des conditions permettant l'hybridation entre ces sondes et ces acides nucléiques. L'étape finale du diagnostic in vitro comprend alors la détection de l'hybridation éventuellement produite. Le susdit diagnostic mettant en jeu des réactions d'hybridation peut également être réalisé à l'aide de mélanges de sondes respectivement originaires d'un HIV-2 et d'un SIV-1 ou d'un HIV-1, d'un HIV-2 et d'un SIV, dès lors qu'il n'est pas nécessaire de faire une différence entre le type de virus recherché.

D'une façon générale, le procédé de diagnostic de la présence ou non du virus HIV-2 ou d'un variant dans des échantillons de sérums ou d'autres liquides ou tissus obtenus à partir de patients suspectés d'être porteurs du virus HIV-2 comprend les étapes suivantes :

1/ au moins une étape d'hybridation conduite dans des conditions stringentes, par mise en contact de l'ADN de cellules de l'échantillon du patient suspect avec l'une des susdites sondes marquées sur une membrane appropriée,

2/ le lavage de ladite membrane avec une solution assurant la conservation de ces conditions stringentes de l'hybridation,

3/ la détection de la présence ou non du virus HIV-2 par une méthode d'immunodétection.

Dans un autre mode de réalisation préféré du procédé selon l'invention l'hybridation précitée est conduite dans des conditions non stringentes et le lavage de la membrane est réalisé dans des conditions adaptées à celles de l'hybridation.

Il va de soi que l'invention concerne les acides nucléiques correspondant à des séquences placées

en des régions analogues de variants de SIV ainsi que tous les acides nucléiques dont les modifications résulteraient de la mise à profit de la dégénérescence du code génétique.

5 Les études comparatives qui ont aussi permis d'aboutir à des résultats relatifs aux protéines de noyau (core), ci-après dénommées "protéines gag" et aux protéines d'enveloppes, ci-après dénommées "protéines env", ont également été rapportés dans la demande de
10 brevet européen n° 87/400.151.4, déjà citée. Ces résultats montrent que les protéines du noyau (protéines gag) dans HIV-2 présentent des différences moins accentuées par rapport à celles des virus HIV-1, que les protéines d'enveloppe (protéines env). Globalement les
15 protéines env dans HIV-2 se sont révélées présenter des parentés immunologiques extrêmement faibles, sinon inexistantes, avec les protéines env correspondantes des virus HIV-1.

Au contraire des études comparatives effectuées entre les structures des séquences d'ADNc des virus HIV-2 et SIV permettent de mettre en évidence certaines caractéristiques communes qui apparaissent au
20 niveau des protéines.

Globalement, les protéines de HIV-2 et de SIV-1 montrent des parentés immunologiques importantes.
25

La glycoprotéine majeure d'enveloppe de HIV-2 s'est révélée être plus proche immunologiquement de la glycoprotéine majeure d'enveloppe de SIV que de la glycoprotéine majeure d'enveloppe de HIV-1.

30 Ces constatations s'imposent non seulement au niveau des poids moléculaires : 130-140 kilodaltons pour les glycoprotéines majeures de HIV-2 et de SIV contre environ 110 pour la glycoprotéine majeure d'enveloppe de HIV-1, mais aussi au niveau des propriétés immunologiques, puisque des sérums prélevés à partir de malades
35

infectés par HIV-2, et plus particulièrement des anticorps formés contre la gp140 de HIV-2 reconnaissent la gp140 de SIV-1mac, alors que dans des essais semblables les mêmes sérums et les mêmes anticorps de HIV-2 ne reconnaissent pas la gp110 de HIV-1. Mais les sérums
5 anti-HIV-1 qui n'ont jamais réagi avec la gp140 de HIV-2 précipitent une protéine de 26 Kdal marquée par la ³⁵S-cystéine, contenue dans les extraits de HIV-2.

La protéine majeure du noyau (core) de HIV-2
10 semble présenter un poids moléculaire moyen (environ 26.000) intermédiaire entre celui de la p25 de HIV-1 et la p27 de SIV.

Ces observations résultent des essais réalisés avec des extraits viraux obtenus à partir du HIV-2 isolé à partir de l'un des patients susmentionnés. Des résultats
15 similaires ont été obtenus avec des extraits viraux du HIV-2 isolé à partir du second patient.

Des études plus poussées ont conduit les inventeurs à reconnaître une première classe de peptides ayant des séquences d'acides aminés soit identiques, soit
20 proches de séquences contenues à l'intérieur des structures des protéines gag et env de HIV-2 ou de SIV voire de HIV-1. Ces peptides sont notamment applicables au diagnostic d'une infection chez l'homme par le virus HIV-2 ou de l'un de ses variants.

A cet égard la présente invention concerne également des procédés et des compositions de diagnostic pour la détection in vitro d'anticorps dirigés contre un virus HIV-2 ou de ses variants, plus particulièrement
30 dans des échantillons biologiques, notamment des sérums de patients ayant subi une infection par le virus HIV-2, certains de ces peptides permettant une discrimination particulièrement poussée entre les infections dues à des virus HIV-2 et à des virus HIV-1.

Ces études poussées ont également conduit à la
35

possibilité de synthétiser des peptides immunogènes ou susceptibles d'être rendus immunogènes, présentant des caractéristiques de structures leur permettant d'induire in vivo la production d'anticorps susceptibles de reconnaître des protéines env à la fois dans HIV-1 et dans HIV-2 et, au moins pour certains de ces peptides, de se fixer tant sur des virus HIV-1 que sur des virus HIV-2, plus particulièrement aux fins de les neutraliser. L'utilisation de ces derniers types de peptides est donc particulièrement indiquée pour la production de principes actifs de vaccins contre les virus HIV, donc contre le SIDA.

Pour désigner ci-après les résidus d'acides entrant dans la constitution des peptides selon l'invention, on aura recours, pour ceux des acides aminés ayant une signification univoque à la nomenclature internationale désignant chaque acide aminé naturel par une lettre unique (lettre majuscule) selon le tableau des correspondances qui suit :

20	M	Méthionine
	L	Leucine
	I	Isoleucine
	V	Valine
	F	Phénylalanine
25	S	Sérine
	P	Proline
	T	Thréonine
	A	Alanine
	Y	Tyrosine
30	H	Histidine
	Q	Glutamine
	N	Asparagine
	K	Lysine
	D	Acide Aspartique
35	E	Acide glutaminique

C Cystéine
W Tryptophane
R Arginine
G Glycine

5 Lorsqu'un acide aminé pourra, en raison de sa
position au sein de la chaîne d'acides caracté-
ristique d'un peptide déterminé, prendre plusieurs si-
gnifications, il pourra soit être désigné par un tiret
"-", si sa signification peut être quelconque, soit par
10 une lettre minuscule lorsque cet acide pourra
présenter un nombre limité de significations préférées,
ce nombre étant cependant toujours supérieur à 1. Dans
ce dernier cas, les significations possibles de cette
lettre minuscule seront toujours précisées en rapport
avec le peptide auquel il appartient.

15 Afin de faciliter la lecture, ces peptides
seront désignés par une abréviation env ou gag suivie
d'un indice numérique, par référence à des séquences
d'acides contenues, selon le cas, soit dans les
protéines env soit dans les protéines gag de certains
20 HIV-1, HIV-2 ou SIV. Il y sera encore fait référence
dans ce qui suit.

Enfin dans les définitions qui suivent

- 25 - les groupes X représentent soit un groupe NH_2 libre ou
amidé, notamment par un ou deux groupes alcoyle com-
prenant de 1 à 5 atomes de carbone, soit un groupe pep-
tidique comprenant de 1 à 5 acides, dont l'acide
N-terminal présente lui-même un groupe NH_2 libre
ou amidé comme précédemment indiqué, et
- 30 - les groupes Z représentent, soit un groupe -OH libre
ou alcoyle et contenant alors un groupe alcoyle com-
prenant de 1 à 5 atomes de carbone, soit un groupe pep-
tidique comprenant de 1 à 5 acides, dont l'ami-
noacide C-terminal présente lui-même un groupe -OH
libre ou alcoyle, comme précédemment indiqué, les
35

groupes de 1 à 5 acides aminés le cas échéant contenus dans X ou Z ou dans les deux à la fois étant tels, que leur présence n'est pas incompatible avec la préservation pour l'essentiel des propriétés immunologiques, le cas échéant immunogènes, des peptides qui en sont dépourvus.

Les peptides selon l'invention, qui ont en commun des propriétés immunologiques avec des antigènes de HIV-2 et, pour certains d'entre eux également avec des antigènes de HIV-1 ou de ses variants, sont caractérisés en ce qu'ils ont également une structure peptidique en commun avec les antigènes de SIV. De façon avantageuse, ces peptides comprennent normalement au plus 40 résidus d'acides aminés.

Des peptides préférés sont les suivants :

env1
XRV-AIEKYL-DQA-LN-WGCAFRQVCZ

env2
X-LE-AQI-QQEKMYELQKLNZ

env3
XELGDYKLVEITPIG-APT--KR-----Z

env4
X----VTV-YGVP-WK-AT--LFCA-Z

env5
X---QE--L-NVTE-F--W-NZ

env6
XL---S-KPCVKLTPLCV--Z

env7
X---N-S-IT--C-K-----Z

env8
X-I---YC-P-G-A-L-C-N-TZ

env9
X-----A-C-----W--Z

env10
X-G-DPE-----NC-GEF-YCN-----NZ

15

env11

X-----C-IKQ-I-----G---YZ

Plus particulièrement l'invention concerne les
peptides suivants :

5 env1

XRV-AIEKYL-DQA-LN-WGCAFRQVCZ

env2

X-LE-AQIQQEKNNMYELQKLNZ

env3

10 XELGDYKLVEITPIG-APT--KR-----Z

env4

X----VTV-YGVP-W--AT--LFCA-Z

env5

X----E--L-NVTE-F--W-NZ

15 env6

XL---S-KPCVKL-PLC---Z

env7

X---N-S-I---C-K-----Z

env8

20 X-I---YC-P-G-A-L-C-N-TZ

env9

X-----A-C-----W--Z

env10

X-G-DPE-----NC-GEF-YC-----NZ

25 env11

X-----C-I-Q-I-----G---YZ

Des peptides avantageux correspondant aux pré-
cédents, présentent les formules qui suivent :

env1

30 XRVTAIEKYLQDQARLNSWGCAFRQVCZ, ou

XRVTAIEKYLKDQAQLNAWGCAFRQVCZ

env2

XSLEQAQIQQEKNNMYELQKLNSWZ, ou

XLLEEAQIQQEKNNMYELQKLNSWZ

35

env3

XELGDYKLVEITPIGFAPTKEKRYSSAHZ, ou
XELGDYKLVEITPIGLAPTNVKRYTTG-2

(On remarquera que les peptides env1, env2, env3 attestent de la très grande parenté entre HIV-2 et SIV-1. En effet le premier peptide est inclu dans le génome de HIV-2 et le second, dans celui de SIV-1).

env4

XabcdVTVeYGVPfWogATHiLFCAjZ,

dans lesquels les lettres de a à j peuvent avoir les significations suivantes :

a est C, E ou D

b est T, K, D, N ou I

c est Q ou L

d est Y ou W

e est F ou Y

f est T, V ou A

g est N ou E

h est I ou T

i est P ou T

j est T ou S

o est K ou R

env5

XabcoEdeLfNVTEgFhiWjNZ,

dans lequel les lettres de a à j peuvent avoir les significations suivantes :

a est D ou P

b est D ou N

c est Y ou P

d est I, V, I ou L

e est T, V, E ou A

f est V, G ou E ou -

g est A, N, G ou S

h est D ou N

i est A ou M

j est N, K ou E

o est Q ou S

env6

XLabCSdKPCVKLoPLCuefKZ,

5 dans lequel les lettres de a à f peuvent avoir les significations suivantes :

a est F ou W

b est E ou D

c est T ou Q

10 d est I ou L

e est A, S ou T .

f est M ou L

o est T ou S

u est V ou I

env7

15 XabCNxSyIocdCeKfghiZ,

dans lequel les lettres de a à i et x et y peuvent avoir les significations suivantes :

a est N ou T ou I

20 b est H ou S ou N

c est E ou Q

d est S, A ou C

e est D ou P

f est H, V ou D

25 g est Y ou S

h est W ou F

i est D ou E

x est T ou R

y est V ou A

30 o est T ou Q

env8

XaIbcdYCxPeGfAgLhCiNjTZ,

dans lequel les lettres de a à k et x peuvent avoir les significations suivantes :

a est A ou P
 b est R ou P
 c est F, I ou C
 d est R ou H
 5 e est P ou A
 f est Y ou F
 g est L ou I
 h est R ou K
 i est - ou N
 10 j est D ou K
 x est A ou T

env9

XwabcxyAdCefghizWjkZ,

dans lequel les lettres de a à k et x à z peuvent avoir
 les significations suivantes :

15 a est K ou - ou E
 b est R ou -
 c est P ou M ou I
 d est W ou H ou Y
 20 e est W ou N ou T ou R
 f est F ou I
 g est K ou S ou N ou G
 h est G ou R ou E
 i est - ou A ou T
 25 j est K ou N ou D ou S
 k est D ou A ou N ou K ou E
 w est N, D ou I
 x est R ou G ou K
 y est Q ou K ou R
 30 z est K ou E ou Q ou N

env10

XaGbDPEcdefghNCiGEFjYCokxlmnNZ,

dans lequel les lettres de a à n et x peuvent avoir les
 significations suivantes :

- a est K ou - ou G
 b est S ou G ou -
 c est V ou I
 d est A ou V ou T
 5 e est Y ou T ou M ou F
 f est M ou H
 g est W ou S
 h est T ou F
 i est R ou G
 10 j est L ou F
 o est N ou K
 k est M ou S
 l est W ou Q ou K ou G
 m est F ou L
 15 n est L ou F
 x est T ou S ou N
env11
 XabcdwCeIoQfIxgyhizGjklYZ,
 dans lequel les lettres de a à l et w à z peuvent avoir
 les significations suivantes :
 20 a est R ou T ou S ou N
 b est N ou I
 c est Y ou T
 d est A ou L ou V
 25 e est H ou R
 f est I ou F
 g est T ou M
 h est H ou Q ou A
 i est K ou E
 30 j est R ou K
 k est N ou A
 l est V ou M
 w est P ou Q
 x est N ou K
 35 y est W ou V

z est V ou T ou K

o est K ou R

La structure du peptide antigénique codé par le gène gag et désigné par gag1 est également représentée ci-après :

XDCKLVLKGLGaNPTLEEMLTaz,

dans lequel la lettre a désigne M ou T.

Il sera remarqué que, d'une façon générale, les aminoacides ayant une signification univoque (donc représentés par une lettre majuscule correspondant à la nomenclature internationale) qui interviennent dans les définitions qui précèdent des peptides selon l'invention, se trouvent être la correspondance avec des aminoacides identiques placés dans le même ordre dans les séquences env ou gag correspondantes de la protéine env ou gag d'au moins l'un des HIV, ou de SIV-1.

Les positions de ces séquences sont soulignées et repérées au sein des séquences d'acides aminés des protéines env respectivement de HIV-2 ROD (CNCM n° I-532) et HIV-1 BRU (CNCM n° I-232) représentées à la figure 2. Par ailleurs, les alignements des acides aminés des protéines env et gag respectivement de SIV-1mac (CNCM n° I.521) et de HIV-2 ROD sont présentées à la figure 3 et à la figure 4.

Les traits pleins qui apparaissent en certaines localisations de ces séquences visent à souligner que certains aminoacides contenus dans ces séquences ont été volontairement délévés au plan de la présentation, afin de permettre la mise en alignement d'acides aminés respectivement identiques (alors marqués d'un astérisque) ou de deux points verticaux sur une même ligne verticale dans les séquences des protéines correspondantes de HIV-1 et de HIV-2 d'une part, de SIV et de HIV-2 d'autre part.

Outre les peptides précités, l'invention concerne également les peptides modifiés par insertion et/ou délétion et/ou substitution d'un ou plusieurs acides aminés, pour autant que les propriétés antigéniques ou immunogènes desdits peptides ne sont pas modifiées, ou que les propriétés de reconnaissance de l'antigène ou de l'anticorps avec lesdits peptides ne sont pas substantiellement modifiées.

Dans un mode de réalisation particulièrement préféré, l'invention concerne des peptides ayant des propriétés immunologiques en commun avec l'ossature peptidique de la glycoprotéine d'enveloppe des virus de la classe HIV-2, ces peptides contenant un nombre de résidus d'acides aminés n'excédant pas 40.

Ces peptides préférés selon l'invention ont les séquences suivantes :

env1

RVTAIEKYLQDQARLNSWGCAFRQVC

AIEKYLQDQ

RVSAIEKYLKDQAQLNAWGCAFRQVC

AIEKYLKDQ

env2

SLEQAQIQQEKKNMYELQKLSW

QIQQEKKN

LLEEAQIQQEKKNMYELQKLSW

env3

ELGDYKLVEITPIGFAPTKEKRYSSAH

YKLVEITPIGFAPTKEK

ELGDYKLVEITPIGLAPTNVKRYTTG-

YKLVEITPIGLAPTNVK

env4

CTQYVTVFYGVPTWKNATIPLFCA

VTVFYGVPTWKNAT

CIQYVTVFYGVPAWRNATIPLFCA

VTVFYGVPAWRNAT

22

EKLWVTVYYGVPVWKEATTTLFCAS

VTVYYGVPVWKEAT

EDLWVTVYYGVPVWKEATTTLFCAS

VTVYYGVPVWKEAT

5 DNLWVTVYYGVPVWKEATTTLFCAS

VTVYYGVPVWKEAT

env5

DDYQEITL-NVTEAFDAWNN

L-NVTEAF

10 DDYSELAL-NVTESFDAWEN

L-NVTESF

PNPQEVVLNVNTENFNMWKN

LVNVTENF

PNPQEIENLVTEGFNMWKN

LENVTEGF

15 PNPQEIALENVNTENFNMWKN

LENVTENF

env6

ETSIKPCVKLTPLCVAMK

20 ETSIKPCVKLSPLCITMR

DQSLKPCVKLTPLCVSLK

DQSLKPCVKLTPLCVTLN

PCVKLTPLCV

env7

25 NHCNTSVITESCD

NTSVIT

NHCNTSVIQECCD

NTSVIQ

TSCNTSVITQACP

30 NTSVIT

INCNTSVITQACP

NTSVIT

INCNTSAITQACP

NTSAIT

35

23

env8

YCAPPGYALLRC-NDT

YCAPAGFAILKCNNT

YCAPAGFAILKCNDKK

5 YCAPAGFAILKCRDCK

env9

NKRPRQAWCWFKG-KWKD

NERPKQAWCRFGG-NWKE

N--MRQAHCNISRAKUNA

10 D--IRRAYCTINETEWDK

I--IGQAHCNISRAQWSK

env10

KGSDEPVAWMWTNCRGEFLYCNMTWFLN

NCRGEFLYCN

15 GG-DPEVTFMWTNCRGEFLYCKMNWFLN

NCRGEFLYCK

-GGDPEIVTHSFNCGGEFFYCNSTQLFN

NCGGEFFYCN

-GGDPEITTHSFNCRGEFFYCNTSKLFN

20 NCRGEFFYCN

-GGDPEITTHSFNCGGEFFYCNTSGLFN

NCGGEFFYCN

env11

RNYAPCHIKQIINTWHKVGRNVY

25 CHIKQII

RNYVPCHIRQIINTWHKVGNVY

CHIRQII

TITLPCRIKQFINMWQEVGKAMY

CRIKQFI

30 SITLPCRIKQIINMWQKTCKAMY

CRIKQII

NITLQCRKQIIKMOVAGR-KAIY

CRIKQII

gag1

35 DCKLVKGLGTNPTLEEMLT

Les peptides selon l'invention peuvent encore avantageusement être préparés par les techniques classiques, dans le domaine de la synthèse des peptides. Cette synthèse peut être réalisée en solution homogène ou en phase solide.

Par exemple, on aura recours à la technique de synthèse en solution homogène décrit par HOUBENWEYL dans l'ouvrage intitulé "Méthode der Organischen Chemie" (Méthode de la Chimie Organique) édité par E. Wunsch, vol. 15-I et II., THIEME, Stuttgart 1974.

Cette méthode de synthèse consiste à condenser successivement deux-à-deux les aminoacyles successifs dans l'ordre requis, ou à condenser des aminoacyles et des fragments préalablement formés et contenant déjà plusieurs aminoacyles dans l'ordre approprié, ou encore plusieurs fragments préalablement ainsi préparés, étant entendu que l'on aura eu soin de protéger au préalable toutes les fonctions réactives portées par ces aminoacyles ou fragments, à l'exception des fonctions amines de l'un et carboxyles de l'autre ou vice-versa, qui doivent normalement intervenir dans la formation des liaisons peptidiques, notamment après activation de la fonction carboxyle, selon les méthodes bien connues dans la synthèse des peptides. En variante, on pourra avoir recours à des réactions de couplage mettant en jeu des réactifs de couplage classique, du type carbodiimide, tels que par exemple la 1-éthyl-3-(3-diméthyl-amino-propyl)-carbodiimide. Lorsque l'aminoacyle mis en oeuvre possède une fonction acide supplémentaire (notamment dans le cas de l'acide glutamique), ces fonctions seront par exemple protégées, par des groupes t-bustylester.

Dans le cas de la synthèse progressive, acide aminé par acide aminé, la synthèse débute de préférence par la condensation de l'amino-acide C-terminal avec l'aminoacide qui correspond à l'aminoacyle voisin dans

la séquence désirée et ainsi de suite, de proche en proche, jusqu'à l'acide aminé N-terminal. Selon une autre technique préférée de l'invention, on a recours à celle décrite par R.D. MERRIFIELD dans l'article intitulé "Solid phase peptide synthesis" (J. Am. Soc., 5 45, 2149-2154).

Pour fabriquer une chaîne peptidique selon le procédé de MERRIFIELD, on a recours à une résine polymère très poreuse, sur laquelle on fixe le premier acide aminé C-terminal de la chaîne. Cet acide aminé est fixé 10 sur la résine par l'intermédiaire de son groupe carboxylique et sa fonction amine est protégée, par exemple par le groupe t-butyloxycarbonyle.

Lorsque le premier acide aminé C-terminal est ainsi fixé sur la résine, on enlève le groupe protecteur 15 de la fonction amine en lavant la résine avec un acide.

Dans le cas où le groupe protecteur de la fonction amine est le groupe t-butyloxycarbonyle, il peut être éliminé par traitement de la résine à l'aide d'acide trifluoroacétique. 20

On couple ensuite le deuxième acide aminé qui fournit le second amino-acyle de la séquence recherché, à partir du résidu amino-acyle C-terminal sur la fonction amine déprotégée du premier acide aminé C-terminal fixé sur la chaîne. De préférence, la fonction carboxyle 25 de ce deuxième acide aminé est activée, par exemple par la dicyclohexylcarbodiimide, et la fonction amine est protégée, par exemple par le t-butyloxycarbonyle.

On obtient ainsi la première partie de la chaîne peptidique recherchée, qui comporte deux acide aminés, et dont la fonction amine terminale est protégée. Comme précédemment, on déprotège la fonction amine et on peut ensuite procéder à la fixation du troisième aminoacyle, dans les conditions analogues à 35 celles de l'addition du deuxième acide aminé C-terminal.

On fixe ainsi, les uns après les autres, les acides aminés qui vont constituer la chaîne peptidique sur le groupe amine chaque fois déprotégé au préalable de la portion de la chaîne peptidique déjà formée, et qui est rattachée à la résine.

Lorsque la totalité de la chaîne peptidique désirée est formée, on élimine les groupes protecteurs des différents acide aminés constituant la chaîne peptidique et on détache le peptide de la résine par exemple à l'aide d'acide fluorhydrique.

L'invention concerne également les oligomères hydrosolubles des peptides monomères sus-indiqués. L'oligomérisation peut provoquer un accroissement de l'immunogénicité des peptides monomères selon l'invention. Sans qu'une telle indication chiffrée puisse être considérée comme limitative, on mentionnera néanmoins que ces oligomères peuvent, par exemple, contenir de 2 à 10 unités monomères.

Les unités monomères entrant dans cet oligomère sont soit toutes constituées par le polypeptide de séquence 1 ou par le polypeptide de séquence 2, soit par l'un et l'autre de ces polypeptides.

On peut avoir recours, pour réaliser l'oligomérisation, à toute technique de polymérisation couramment utilisée dans le domaine des peptides, cette polymérisation étant conduite jusqu'à l'obtention d'un oligomère ou polymère contenant le nombre de motifs monomères requis pour l'acquisition de l'immunogénicité désirée.

Une méthode d'oligomérisation ou de polymérisation du monomère consiste dans la réaction de celui-ci avec un agent de réticulation tel que le glutaraldéhyde.

On peut également avoir recours à d'autres méthodes d'oligomérisation ou de couplage, par exemple à

celle mettant en jeu des couplages successifs d'unités monomères, par l'intermédiaire de leurs fonctions terminales carboxyle et amine en présence d'agents de couplage homo- ou hétéro- bifonctionnels.

5 On peut également pour la production de molécules comportant un ou plusieurs motifs de 17 acides aminés tels que définis ci-dessus, avoir recours à des techniques du génie génétique mettant en oeuvre des micro-organismes transformés par un acide nucléique déterminé comprenant des séquences nucléotidiques ap-
10 propriées correspondantes.

L'invention concerne également les acides nucléiques contenant une ou plusieurs séquences issues de la séquence de l'ADNc du virus HIV-2 ROD. Ces séquences
15 repérées par la numérotation figurant sur la séquence précédemment décrite, codent pour certains peptides intéressants de l'invention.

		Séquence codant pour <u>env1</u> nucléotides 7850 à 7927	
	" "	<u>env2</u> " 8030 à 8095	
20	" "	<u>env3</u> " 7601 à 7636	
	" "	<u>env4</u> " 6170 à 6247	
	" "	<u>env5</u> " 6294 à 6349	
	" "	<u>env6</u> " 6392 à 6445	
	" "	<u>env7</u> " 6724 à 6763	
25	" "	<u>env8</u> " 6794 à 6838	
	" "	<u>env9</u> " 7112 à 7162	
	" "	<u>env10</u> " 7253 à 7336	
	" "	<u>env11</u> " 7358 à 7426	
	" "	<u>gag1</u> " 1535 à 1597	

30 L'invention concerne enfin les acides nucléiques correspondants du virus SIV, contenant une ou plusieurs séquences issues de l'ADNc du virus SIV-1. Ces séquences codant pour les peptides env1 à env11 et gag1 peuvent être repérés sur la figure 3 par comparaison
35 avec les séquences correspondantes décrites pour HIV-2.

Il va de soi que l'invention concerne les acides nucléiques correspondant à des séquences placées en des régions analogues des ADNc dérivés de variants de HIV-2 ROD ou de SIV, ainsi que tous les acides nucléiques dont les modifications vis à vis des précédents résulteraient de la mise à profit de la dégénérescence du code génétique.

L'invention concerne encore les conjugués obtenus par couplage covalent des peptides selon l'invention (ou des susdits oligomères) à des molécules porteuses (naturelles ou synthétiques), physiologiquement acceptables et non toxiques, par l'intermédiaire de groupements réactifs complémentaires respectivement portés par la molécule porteuse et le peptide. Des exemples de groupements appropriés sont illustrés dans ce qui suit :

A titre d'exemple de molécules porteuses ou supports macromoléculaires entrant dans la constitution des conjugués selon l'invention, on mentionnera des protéines naturelles, telles que l'anatoxine tétanique, l'ovalbumine, des sérums albumines, des hémocyanines, etc...

A titre de support macromoléculaires synthétiques, on mentionnera par exemple des polylysines ou des poly(D-L-alanine)-poly(L-lysine).

La littérature mentionne d'autres types de supports macromoléculaires susceptibles d'être utilisés, lesquels présentent en général un poids moléculaire supérieur à 20 000.

Pour synthétiser les conjugués selon l'invention, on peut avoir recours à des procédés connus en soi, tels que celui décrit par FRANTZ et ROBERTSON dans *Infect. and Immunity*, 33, 193-198 (1981), ou celui décrit dans *Applied and Environmental Microbiology*, (octobre 1981), vol. 42, n° 4, 611-614 par P.E. KAUFFMAN

en utilisant le peptide et la molécule porteuse appropriée.

Dans la pratique, on utilisera avantageusement comme agent de couplage les composés suivants, cités à titre non limitatif : aldéhyde glutarique, chloroformiate d'éthyle, carbodiimides hydrosolubles [N-éthyl-N'(3-diméthylamino-propyl) carbodiimide, HCl], diisocyanates, bis-diazobenzidine, di- et trichloro-s-triazines, bromures de cyanogène, ainsi que les agents de couplage mentionnés dans Scand. J. Immunol., (1978), vol. 8, p. 7-23 (AVRAMEAS, TERNYNCK, GUESDON).

On peut avoir recours à tout procédé de couplage faisant intervenir d'une part une ou plusieurs fonctions réactives du peptide et d'autre part, une ou plusieurs fonctions réactives de molécules supports. Avantageusement, il s'agit des fonctions carboxyle et amine, lesquelles peuvent donner lieu à une réaction de couplage en présence d'un agent de couplage du genre de ceux utilisés dans la synthèse des protéines, par exemple, le 1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)-carbodiimide, le N-hydroxybenzotriazole, etc... On peut encore avoir recours à la glutaraldéhyde, notamment lorsqu'il s'agit de relier entre eux des groupes aminés respectivement portés par le peptide et la molécule support.

Les peptides selon l'invention possèdent des propriétés antigéniques. Ils peuvent donc être utilisés dans des procédés de diagnostic pour la détection d'une infection par le virus HIV-2.

Comme on l'a déjà mentionné, des études ont permis de distinguer deux groupes de peptides pouvant être mis en oeuvre dans des procédés de détection d'anticorps contre le virus HIV-2 dans un fluide biologique humain, notamment un sérum ou un liquide céphalo-rachidien.

Un premier groupe (I) comprend les peptides gag₁. Ces peptides reconnaissent des anticorps anti-HIV-2 et sont donc capables de détecter une infection par HIV-2. Ils reconnaissent également dans une certaine mesure des anticorps anti-HIV-1.

Un second groupe (II) comprend des peptides qui correspondent plus particulièrement à ceux qui sont situés dans la partie transmembranaire et dans la fin de la partie externe de la protéine d'enveloppe. Ces peptides sont ceux précédemment désignés par env₁, env₂ et env₃. Ils permettent la reconnaissance spécifique de la présence d'anticorps contre HIV-2 et permettent donc de discriminer chez une personne les infections passées ou présentes dues à un HIV, plus particulièrement entre celles qui ont été provoquées par un HIV-2 et celles qui l'ont été par un HIV-1.

L'invention concerne également une composition contenant au moins l'un des susdits peptides ou au moins un oligomère de ce peptide, caractérisée en ce qu'elle a la capacité d'être reconnue par des sérums d'origine humaine contenant des anticorps contre le virus HIV-2.

L'invention concerne un procédé de diagnostic in vitro un ou des peptides selon l'invention pour la détection d'anticorps contre HIV-2 dans des fluides biologiques, en particulier dans des sérums humains.

D'une façon générale le procédé de diagnostic in vitro ci-dessus comprend les étapes suivantes :

- la mise en contact de ce liquide biologique avec lesdits peptides,

- la détection de la présence éventuelle d'un complexe peptide-anticorps par des méthodes physiques ou chimiques, dans ledit liquide biologique.

Dans un mode de réalisation préféré de l'invention, la détection du complexe antigène-anticorps est réalisée grâce à des tests immunoenzymatiques (du type

ELISA), immunofluorescents (du type IFA), radioimmunologiques (du type RIA) ou des tests de radioimmunoprécipitation (du type RIPA).

Ainsi l'invention concerne également tout peptide selon
5 l'invention marqué à l'aide d'un marqueur adéquat du type enzymatique, fluorescent, radioactif, etc...

De telles méthodes comprennent par exemple les étapes suivantes :

- dépôt de quantités déterminées d'une
10 composition peptidique selon l'invention dans les puits d'une microplaque de titration,

- introduction dans lesdits puits de dilutions croissantes du sérum devant être diagnostiqué,

- incubation de la microplaque,

15 - rinçages répétés de la microplaque,

- introduction dans les puits de la micro-
plaque d'anticorps marqués contre des immunoglobulines
du sang, le marquage de ces anticorps ayant été réalisé
à l'aide d'une enzyme sélectionnée parmi celles qui sont
20 capables d'hydrolyser un substrat en modifiant l'absorption des radiations de ce dernier, au moins à une longueur d'onde déterminée,

- détection, en comparaison avec un témoin de contrôle, de la quantité de substrat hydrolysé.

25 L'invention concerne également des coffrets ou kits pour le diagnostic in vitro de la présence d'anticorps contre les virus HIV-2 et, dans certains cas, HIV-1 dans un milieu biologique qui comprennent :

- une composition peptidique selon l'inven-
30 tion,

- les réactifs pour la constitution du milieu propice à la réalisation de la réaction immunologique,

- les réactifs permettant la détection du complexe antigènes-anticorps produit par la réaction im-
35 munologique. De tels réactifs peuvent également porter

un marqueur, ou être susceptibles d'être reconnus à leur tour par un réactif marqué. Plus particulièrement dans le cas où la composition polypeptidique sus-mentionnée n'est pas marquée.

5 - un tissu fluide biologique de référence dépourvu d'anticorps reconnus par la composition polypeptidique sus-mentionnée,

L'invention concerne les anticorps eux-mêmes formés contre les peptides de l'invention.

10 Il va de soi que cette production n'est pas limitée aux anticorps polyclonaux.

Elle s'applique encore à tout anticorps monoclonal produit par tout hybridome susceptible d'être formé, par des méthodes classiques, à partir des cellules spléniques d'un animal, notamment de souris ou de
15 rat, immunisés contre l'un des peptides de l'invention, d'une part et des cellules d'une lignée de cellule myélome approprié d'autre part, et d'être sélectionné, par sa capacité à produire des anticorps monoclonaux reconnaissant le peptide initialement mis en oeuvre pour
20 l'immunisation des animaux.

L'invention concerne également des compositions immunogènes pour la production de vaccins dont le principe actif est constitué par au moins un peptide
25 selon l'invention, ou un oligomère de ce peptide, ou un peptide sous forme conjuguée avec une molécule porteuse, caractérisées en ce qu'elles induisent la production d'anticorps contre les susdits peptides en quantité suffisante pour aussi inhiber les protéines du rétrovirus HIV-2, voire même le rétrovirus HIV-2 entrant en association avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable.
30

Les compositions immunogènes pour la production de vaccins comprennent de façon avantageuse plus particulièrement au moins l'un des peptides précédemment désignés par env4, env5, env6, env7, env8, env9, env10,
35

env11 voir des mélanges de ceux-ci.

Parmi ces peptides aptes à constituer des principes actifs de vaccins certains sont particulièrement préférés car ils possèdent une structure de base en acides aminés correspondant à des régions des glycoprotéines d'enveloppe qui présentent un important degré de conservation, non seulement dans les HIV-2, et dans les SIV, mais également dans les HIV-1. Ces peptides particulièrement préférés sont les peptides désignés par env4, certains peptides env5, env6 et env10.

Dans un mode de réalisation préféré de l'invention les peptides immunogènes (ou fragments de ces peptides) aptes à constituer des principes actifs de vaccins sont choisis parmi ceux dont les formules correspondent à des séquences qui, dans les glycoprotéines d'enveloppe de HIV-2, SIV et HIV-1 présentant une homologie en acides aminés supérieure à 50%, qui appartiennent à la partie externe de l'enveloppe du virus, qui sont dépourvus ou presque de délétions, et qui renferment des résidus de cystéine favorables à la stabilisation des liaisons et à la constitution de boucles d'ancrage.

Les peptides suivants appartiennent à cette catégorie de peptides préférés.

env4
XVTV-YGVP-W--ATZ

env5
XL-NVTE-FZ

env6
XKPCVKL-PLC-Z

env7
XN-S-I-Z

env10
XNC-GEF-YC-Z

env11

XC-I-Q-IZ

Des compositions pharmaceutiques avantageuses sont constituées par des solutions, suspensions ou liposomes injectables contenant une dose efficace d'au moins un produit selon l'invention. De préférence, ces solutions, suspensions ou liposomes sont réalisés dans une phase aqueuse stérilisée isotonique, de préférence saline ou glucosée.

L'invention concerne plus particulièrement de telles suspensions, solutions ou forme liposome qui sont aptes à être administrées par injections intradermiques, intramusculaires ou sous-cutanées, ou encore par scarifications.

Elle concerne également des compositions pharmaceutiques administrables par d'autres voies, notamment par voie orale.

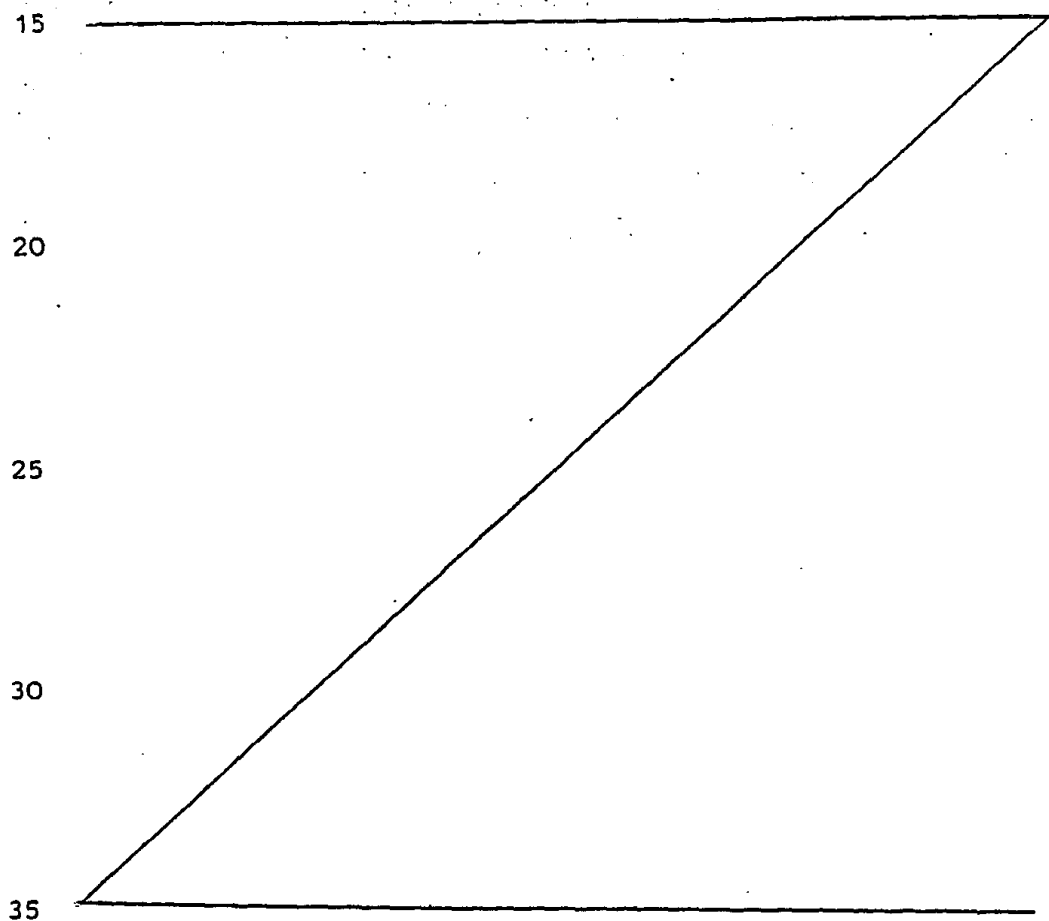
Les compositions pharmaceutiques selon l'invention, utilisables en tant que vaccins pour être efficaces dans la production d'anticorps contre le virus HIV-2, peuvent à titre d'exemple être administrées à des doses situées entre 10 et 500 µg/kg, de peptides selon l'invention, de préférence de 50 à 100 µg/kg.

Ces doses sont citées à titre d'exemple et ne possèdent en aucun cas un caractère limitatif.

Comme on l'a déjà indiqué plus haut les différents peptides qui ont été définis peuvent comprendre des modifications qui n'ont pas pour effet de modifier de façon fondamentale leurs propriétés immunologiques. Les peptides équivalents qui en résultent entrent dans le champ des revendications qui suivent. A titre d'exemples de peptides équivalents on mentionnera ceux dont les structures en correspondance avec des régions des ADNc d'autres variants de HIV-2 de SIV ou de HIV-1, lorsque ces régions ont été mises en alignement dans des

conditions semblables à celles qui ont été évoquées ci-dessus, à propos de HIV-2 ROD, SIV et HIV-1 BRU. A titre d'autres de ces peptides, on mentionnera ceux dont les structures sont en correspondance avec de telles régions dans les ADNc qui ont fait l'objet de dépôts à la CNCM, notamment sous les numéros I-502, I-642 (HIV-2 IRMO), I-643 (HIV-2 EHO) ainsi que, dans les cas appropriés, des variants de HIV-1 qui ont fait l'objet de dépôts à la CNCM sous les numéros I-232, I-240, I-241, I-550, I-551.

Les peptides selon l'invention peuvent encore être définis par les formules suivantes (dans lesquels X, Z et les tirets "-" ont les significations sus-indiquées) :



36

XRV-AIEKYL-DQA-LN-WGCAFRQVCZ
XAIEKYL-DZ

X-LE-AQIQQEKNNMYELOKLNSWZ
5 XQIQQEKNNZ

XELGDYKLVEITPIG-APT--KR-----Z
XYKLVEITPIG-APT--KRZ

10 X-----VTV-YGVP-W--AT--LFCA-Z
XVTV-YGVP-W--ATZ

X-----E--L-NVTE-F--W-NZ
XL-NVTE-FZ

15 XL---S-KPCVKL-PLC-----Z
XKPCVKL-PLC-Z
XS-KPCVKL-PLC-Z

20 X---N-S-I---C-Z
XN-S-I-Z

XYC-P-G-A-L-C-N-TZ

25 X-----A-C-----W--Z

NKRPRQAWCWFKG-KWKD

X-G-DPE-----NC-GEF-YC-----NZ

30 X-----C-I-Q-I-----G---YZ

35

L'invention concerne également outre les peptides de SIV déjà décrits, les protéines codées par l'ADNc du virus SIV. Elle concerne également les protéines de tout virus immunologiquement étroitement apparenté à SIV-1mac, en particulier tout virus dont les protéines et les glycoprotéines d'enveloppe croisent immunologiquement et dont les ADNc présentent un pourcentage d'homologie d'au moins 95% et de préférence d'au moins 98%.

En particulier l'invention concerne :

- 1/ les protéines et glycoprotéines de l'enveloppe codées par le gène env et représentées à la figure 3,
- 2/ la protéine GAG représentée à la figure 4,
- 3/ la protéine POL représentée à la figure 5,
- 4/ la protéine Q représentée à la figure 6,
- 5/ la protéine R représentée à la figure 7,
- 6/ la protéine X représentée à la figure 8,
- 7/ la protéine F représentée à la figure 9,
- 8/ la protéine TAT représentée à la figure 10,

Les acides aminés des protéines précitées de SIV, ont été représentées en alignement avec les séquences d'acides aminés des protéines correspondantes du virus HIV-2 ; les points verticaux figurant entre les deux séquences correspondent aux acides aminés communs entre les protéines des deux virus.

Les séquences d'ADNc codant pour les protéines précitées apparaissent sur la figure 1B. L'invention concerne, outre les séquences nucléiques précitées toute séquence nucléiques modifiée, qui code également pour les protéines du rétrovirus SIV ou d'un variant.

Ces séquences d'ADNc repérées par la numérotation figurant sur les séquences décrites précédemment (figure 1B) sont les suivantes :

	-séquence codant pour <u>GAG</u> , nucléotides 551 à 2068	
	- " " <u>POL</u> , " 1726 à 4893	
	- " " Q, " 4826 à 5467	
	- " " X, " 5298 à 5633	
5	- " " R, " 5637 à 5939	
	- " " F, " 8569 à 9354	
	- " " TAT-1 " 5788 à 6084	
	- " " ART-1 " 6014 à 6130	
	- " " TAT-2 " 8296 à 8391	
10	- " " ART-2 " 8294 à 8548	
	- " " ENV " 6090 à 8732	

L'invention concerne donc naturellement les protéines précédemment décrites, lorsqu'elles sont obtenues à partir du virus SIV ou lorsqu'elles sont préparées par une méthode de synthèse, notamment par l'une des méthodes déjà citées en rapport avec la synthèse des peptides de plus petite taille.

L'invention concerne également l'utilisation des protéines précédentes pour le diagnostic de la présence éventuelle d'anticorps dirigés contre les protéines de HIV-2, voire contre HIV-2 en entier, ou pour certaines d'entre elles l'utilisation aux fins de diagnostic d'une infection due à l'un des virus HIV. Ainsi le peptide GAG codé par le gène correspondant peut être utilisé pour repérer la présence éventuelle d'anticorps anti-HIV-1 ou anti-HIV-2. Les protéines ENV sont utilisées de préférence pour le diagnostic spécifique d'une infection due à HIV-2 ou un de ses variants, parfois pour le diagnostic d'une infection par HIV-2 ou HIV-1.

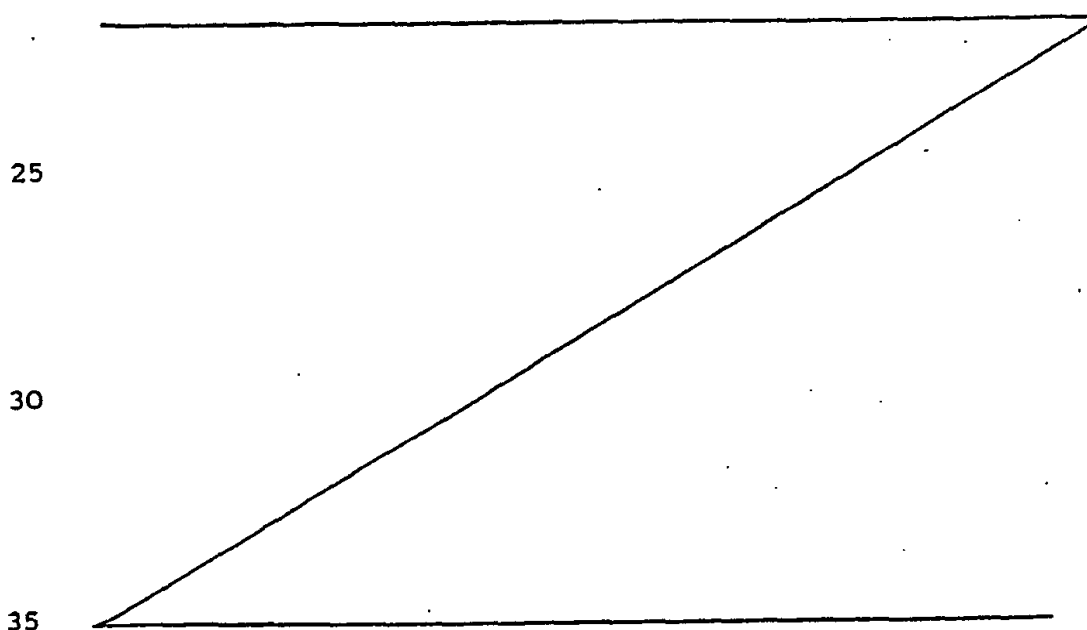
L'invention concerne donc également un procédé de diagnostic in vitro de détection d'anticorps contre HIV-2 et éventuellement contre HIV-1 dans des fluides biologiques et en particulier dans des sérums humains. De tels procédés applicables pour l'utilisation des protéines précédentes de SIV comme protéines de diagnostic,

ont déjà été décrits dans la présente invention.

L'invention concerne aussi des coffrets ou "kits" pour le diagnostic in vitro de la présence d'anticorps le virus HIV-2 et dans certains cas contre HIV-1 dans un milieu biologique. De tels kits mettant en oeuvre les peptides précédents ont également été décrits dans la présente invention.

L'invention concerne également des compositions immunogènes pour la production de vaccins, dont le principe actif est constitué de façon avantageuse par au moins la partie de la protéine ENV du virus SIV, cette protéine pouvant être sous forme conjuguée avec une molécule porteuse. Ces compositions immunogènes induisent la production d'anticorps contre le susdit peptide en quantité suffisante pour inhiber les protéines du rétrovirus HIV-2, voire le rétrovirus HIV-2 lui-même.

Toutefois l'utilisation aux fins de diagnostic des protéines de SIV n'est en rien limitée à celle des seuls protéines ENV ou GAG. D'autres protéines parmi celles décrites peuvent être envisagées, pour préparer des compositions de diagnostic voire de vaccin.



REVENDICATIONS

1/ Peptide ayant des propriétés immunologiques en commun avec celles de l'ossature peptidique de la glycoprotéine d'enveloppe des virus de la classe HIV-2, caractérisé en ce qu'il a également une structure peptidique en commun avec l'ossature peptidique de la glycoprotéine de SIV.1.

2/ Peptide ayant des propriétés immunologiques en commun avec celles de l'ossature peptidique de la glycoprotéine d'enveloppe des virus de la classe HIV-2, ces peptides contenant un nombre de résidus d'acides aminés n'excédant pas 40, caractérisé en ce qu'il a également une structure peptidique en commun avec l'ossature peptidique de la glycoprotéine de SIV.1.

3/ Peptide selon la revendication 2 caractérisé par l'une des formules :

XRV-AIEKYL-DQA-LN-WGCAFRQVCZ

XAIEKYL-DZ

dans laquelle X et Z sont des groupements OH ou NH₂ ou, dans la mesure où les propriétés immunologiques du peptide dépourvu de ces groupes ne s'en trouvent pas essentiellement modifiées, des groupes comportant de 1 à 5 résidus d'acides aminés, et chacun des tirets correspond à un résidu aminoacyle choisi parmi ceux qui permettent de conserver au peptide sus-défini les propriétés immunologiques de l'une des séquences suivantes :

RVTAIEKYLQDQARLNSWGCAFRQVC

AIEKYLQDQ

RVSAIEKYLKDDQAQLNAWGCAFRQVC

AIEKYLKDDQ

4/ Peptide selon la revendication 2 caractérisé par l'une des formules :

X-LE-AQIQQEKNNMYELQKLNSWZ

XQIQQEKNNZ

dans laquelle X et Z sont des groupements OH ou NH₂ ou,

dans la mesure où les propriétés immunologiques du peptide dépourvu de ces groupes ne s'en trouvent pas essentiellement modifiées, des groupes comportant de 1 à 5 résidus d'acides aminés, et chacun des tirets correspond à un résidu aminoacycle choisi parmi ceux qui permettent de conserver au peptide sus-défini les propriétés immunologiques de l'une des séquences suivantes :

SLEQAQIQQEKNNMYELQKLNWS

QIQQEKNN

LLEEAQIQQEKNNMYELQKLNWS

5/ Peptide selon la revendication 2 caractérisé par l'une des formules :

XELGDYKLVEITPIG-APT--KR-----Z

XYKLVEITPIG-APT--KRZ

dans laquelle X et Z sont des groupements OH ou NH₂ ou, dans la mesure où les propriétés immunologiques du peptide dépourvu de ces groupes ne s'en trouvent pas essentiellement modifiées, des groupes comportant de 1 à 5 résidus d'acides aminés, et chacun des tirets correspond à un résidu aminoacycle choisi parmi ceux qui permettent de conserver au peptide sus-défini les propriétés immunologiques de l'une des séquences suivantes :

ELGDYKLVEITPIGFAPTKEKRYSSAH

YKLVEITPIGFAPTKEK

ELGDYKLVEITPIGLAPTNVKRYTTG-

YKLVEITPIGLAPTNVK

6/ Peptide selon la revendication 2 caractérisé par l'une des formules :

X----VTV-YGVP-W--AT--LFCA-Z

XVTV-YGVP-W--ATZ

dans laquelle X et Z sont des groupements OH ou NH₂ ou, dans la mesure où les propriétés immunologiques du peptide dépourvu de ces groupes ne s'en trouvent pas essentiellement modifiées, des groupes comportant de 1 à 5 résidus d'acides aminés, et chacun des tirets correspond

à un résidu aminoacyle choisi parmi ceux qui permettent de conserver au peptide sus-défini les propriétés immunologiques de l'une des séquences suivantes :

CTQYVTVFYGVPTWKNATIPFCAT

5 VTVFYGVPTWKNAT

CIQYVTVFYGVPAWRNATIPFCAT

VTVFYGVPAWRNAT

EKLWVTVYYGVPVWKEATTTLCAS

VTVYYGVPVWKEAT

10 7/ Peptide selon la revendication 6 caractérisé par l'une des formules :

CTQYVTVFYGVPTWKNATIPFCAT

VTVFYGVPTWKNAT

CIQYVTVFYGVPAWRNATIPFCAT

15 VTVFYGVPAWRNAT

EKLWVTVYYGVPVWKEATTTLCAS

VTVYYGVPVWKEAT

EDLWVTVYYGVPVWKEATTTLCAS

VTVYYGVPVWKEAT

20 DNLWVTVYYGVPVWKEATTTLCAS

VTVYYGVPVWKEAT

8/ Peptide selon la revendication 2 caractérisé par l'une des formules :

X---E--L-NVTE-F--W-NZ

25 XL-NVTE-FZ

dans laquelle X et Z sont des groupements OH ou NH₂ ou, dans la mesure où les propriétés immunologiques du peptide dépourvu de ces groupes ne s'en trouvent pas essentiellement modifiées, des groupes comportant de 1 à 5

30 résidus d'acides aminés, et chacun des tirets correspond à un résidu aminoacyle choisi parmi ceux qui permettent de conserver au peptide sus-défini les propriétés immunologiques de l'une des séquences suivantes :

DDYQEITL-NVTEAFDAWNN

35 L-NVTE

DDYSELAL-NVTESFDAWEN

PNPQEVVLVNVNTENFNMWKN

LVNVTE

9/ Peptide selon la revendication 8 caractérisé
par l'une des formules :

DDYQEITL-NVTEAFDAWNN

L-NVTEAF

DDYSELAL-NVTESFDAWEN

L-NVTESF

PNPQEVVLVNVNTENFNMWKN

LVNVTENF

PNPQEIELENVTEGFNMWKN

LENVTEGF

PNPQEIALENVTENFNMWKN

LENVTENF

10/ Peptide selon la revendication 2 caractérisé
par l'une des formules :

XL---S-KPCVKL-PLC----Z

XKPCVKLTPLCVZ

XS-KPCVKLTPLCVZ

dans laquelle X et Z sont des groupements OH ou NH₂ ou,
dans la mesure où les propriétés immunologiques du pep-
tide dépourvu de ces groupes ne s'en trouvent pas essen-
tiellement modifiées, des groupes comportant de 1 à 5
résidus d'acides aminés, et chacun des tirets correspond
à un résidu aminoacyle choisi parmi ceux qui permettent
de conserver au peptide sus-défini les propriétés immu-
nologiques de l'une des séquences suivantes :

LFETSIKPCVKLTPLCVAMK

LFETSIKPCVKLSPLCITMR

LWDQSLKPCVKLTPLCVSLK

KPCVKLTPLCV

KPCVKLSPLCI

SLKPCVKLTPLCV

44

11/ Peptide selon la revendication 10 caractérisé
par l'une des structures suivantes :

LFETSIKPCVKLTPLCVAMK

LFETSIKPCVKLSPLCITMR

5 LWDQSLKPCVKLTPLCVSLK

LWDQSLKPCVKLTPLCVTLN

PCVKLTPLCV

KPCVKLSPLCI

12/ Peptide selon la revendication 2 caractérisé
10 en ce qu'il contient la structure de base :

X---N-S-I---C-Z

XN-S-I-Z

dans laquelle X et Z sont des groupements OH ou NH₂ ou,
dans la mesure où les propriétés immunologiques du
peptide dépourvu de ces groupes ne s'en trouvent pas es-
15 sentielllement modifiées, des groupes comportant de 1 à 5
résidus d'acides aminés, et chacun des tirets correspond
à un résidu aminoacyle choisi parmi ceux qui permettent
de conserver au peptide sus-défini les propriétés immu-
20 nologiques de l'une des séquences suivantes :

NHCNTSVITESCD

NTSVIT

NHCNTSVIQECCD

NTSVIQ

25 TSCNTSVITQACP

NTSVIT

13/ Peptide selon la revendication 12 caractérisé
par l'une des formules suivantes :

NHCNTSVITESCD

30 NTSVIT

NHCNTSVIQECCD

NTSVIQ

TSCNTSVITQACP

NTSVIT

35 INCNTSVITQACP

NTSVIT
INCNTSAITQACP
NTSAIT

14/ Peptide selon la revendication 2 caractérisé
5 par l'une des formules suivantes :

XYC-P-G-A-L-C-N-TZ

dans laquelle X et Z sont des groupements OH ou NH₂ ou,
dans la mesure où les propriétés immunologiques du
peptide dépourvu de ces groupes ne s'en trouvent pas es-
10 sentiellement modifiées, des groupes comportant de 1 à 5
résidus d'acides aminés, et chacun des tirets correspond
à un résidu aminoacyle choisi parmi ceux qui permettent
de conserver au peptide sus-défini les propriétés immu-
nologiques de l'une des séquences suivantes :

15 YCAPPGYALLRC-NDT

YCAPAGFAILKCNNKT

15/ Peptide selon la revendication 14 caractérisé
par l'une des formules :

YCAPPGYALLRC-NDT

20 YCAPAGFAILKCNNKT

YCAPAGFAILKCNDKK

YCAPAGFAILKCRDKK

16/ Peptide selon la revendication 2 caractérisé
par la formule :

25 X-----A-C-----W--Z

dans laquelle X et Z sont des groupements OH ou NH₂ ou,
dans la mesure où les propriétés immunologiques du
peptide dépourvu de ces groupes ne s'en trouvent pas es-
sentiellement modifiées, des groupes comportant de 1 à 5
30 résidus d'acides aminés, et chacun des tirets correspond
à un résidu aminoacyle choisi parmi ceux qui permettent
de conserver au peptide sus-défini les propriétés immu-
nologiques de l'une des séquences suivantes :

NKRPRQAWCWFKG-KWKD

35 NERPKQAWCRFGG-NWKE

N--MRQAHCNISRAKWNA

17/ Peptide selon la revendication 16 caractérisé
par la formule suivante :

NKRPRQAWCWFKG-KWKD

5 NERPKQAWCRFGG-KWKE

N--MRQAHCNISRAKWNA

D--IRRAYCTINETEWDK

I--IGQAHCNISRAQWSK

18/ Peptide selon la revendication 2 caractérisé
par la formule suivantes :

10 X-G-DPE-----NC-GEF-YC-----NZ

XNC-GEF-YC-Z

dans laquelle X et Z sont des groupements OH ou NH₂ ou,
dans la mesure où les propriétés immunologiques du
peptide dépourvu de ces groupes ne s'en trouvent pas es-
sentiellement modifiées, des groupes comportant de 1 à 5
résidus d'acides aminés, et chacun des tirets correspond
à un résidu aminoacyle choisi parmi ceux qui permettent
de conserver au peptide sus-défini les propriétés immu-
nologiques de l'une des séquences suivantes :

20 KGSDPEVAYMWTNCRGEFLYCNMTWFLN

NCRGEFLYCN

GG-DPEVTFMWTNCRGEFLYCKMNWFLN

NCRGEFLYCK

25 -GGDPEIVTHSFNCGGEFFYCNSTQLFN

NCGGEFFYCN

19/ Peptide selon la revendication 18 caractérisé
par l'une des structures suivantes :

KGSDPEVAYMWTNCRGEFLYCNMTWFLN

NCRGEFLYCN

30 GG-DPEVTFMWTNCRGEFLYCKMNWFLN

NCRGEFLYCK

-GGDPEIVTHSFNCGGEFFYCNSTQLFN

NCGGEFFYCN

35 -GGDPEITTHSFNCRGEFFYCNSTKLFN

NCRGEFFYCN

-GGDPEITTHSFNCGGEFFYCNTSGLFN

NCGGEFFYCN

20/ Peptide selon la revendication 2 caractérisé
par l'une des formules suivantes :

5 X-----C-I-Q-I-----G---YZ

XC-I-Q-IZ

dans laquelle X et Z sont des groupements OH ou NH₂ ou,
dans la mesure où les propriétés immunologiques du
peptide dépourvu de ces groupes ne s'en trouvent pas es-
sentiellement modifiées, des groupes comportant de 1 à 5
résidus d'acides aminés, et chacun des tirets correspond
à un résidu aminoacycle choisi parmi ceux qui permettent
de conserver au peptide sus-défini les propriétés immu-
nologiques de l'une des séquences suivantes :

15 RNYAPCHIKQIINTWHKVGRNVY

CHIKQII

RNYVPCHIRQIINTWHKVGKNVY

CHIRQII

20 TITLPCRQFINMWQEVGKAMY

CRIQFI

21/ Peptide selon la revendication 20 caractérisé
par l'une des structures suivantes :

RNYAPCHIKQIINTWHKVGRNVY

25 CHIKQII

RNYVPCHIRQIINTWHKVGKNVY

CHIRQII

TITLPCRQFINMWQEVGKAMY

CRIQFI

30 SITLPCRQIINMWQKTCKAMY

CRIQII

NITLQCRQIIMVAGR-KAIY

CRIQII

22/ Peptide antigénique gag1, caractérisé par
l'une des structures de base :

35

XDCKLVKGLGMNPTLEEMLTAZ

XDCKLVKGLGTNPTLEEMLTAZ

dans lesquelles X et Z sont des groupements OH ou NH₂ ou, dans la mesure où les propriétés immunologiques du peptide dépourvu de ces groupes ne s'en trouvent pas essentiellement modifiées, des groupes comportant de 1 à 5 résidus d'acides aminés, et dans lesquelles chacun des tirets correspond à un résidu aminoacyle choisi parmi ceux qui permettent de conserver au peptide sus-défini les propriétés immunologiques de l'une ou l'autre des séquences suivantes :

DCKLVKGLGMNPTLEEMLTA

DCKLVKGLGTNPTLEEMLTA

23/ Séquence nucléotidique caractérisée en ce qu'elle renferme tout ou partie de la séquence d'acides nucléiques définie à la figure 1B.

24/ Séquence nucléotidique caractérisée en ce qu'elle renferme tout ou partie de la séquence d'acides nucléiques définie à la figure 1C.

25/ Séquence nucléotidique selon la revendication 23, caractérisée en ce qu'elle comprend les séquences nucléotidiques :

GAG s'étendant entre les nucléotides 550 à 2068

	<u>POL</u>	"	"	"	1726 à 4893
25	Q	"	"	"	4826 à 5467
	X	"	"	"	5298 à 5633
	R	"	"	"	5637 à 5939
	F	"	"	"	8569 à 9354
	TAT-1	"	"	"	5788 à 6084
30	ART-1	"	"	"	6014 à 6130
	TAT-2	"	"	"	8296 à 8391
	ART-2	"	"	"	8294 à 8548
	LTR	"	"	"	8950 à 9468 <u>et</u>
					1 à 316
35	ENV	"	"	"	6090 à 8732

26/ Peptide ayant une structure peptidique en commun avec l'ossature peptidique de SIV-1, caractérisé en ce qu'il comprend tout ou partie des séquences d'acides aminés parmi les séquences suivantes :

5 ENV représentée à la figure 3

<u>GAG</u>	"	"	4
<u>POL</u>	"	"	5
Q	"	"	6
R	"	"	7
10 X	"	"	8
F	"	"	9
TAT	"	"	10
ART	"	"	11

27/ Acide nucléique recombinant caractérisé en ce
15 qu'il comprend la totalité ou une partie d'un ADNc selon l'une quelconque des revendications 23 à 25, inséré dans un acide nucléique provenant d'un vecteur.

28/ Acide nucléique recombinant selon la revendication 27, caractérisé en ce qu'il est marqué.

20 29/ Composition antigénique contenant le peptide gag selon la revendication 26 ou 27, au moins un peptide gag1 selon la revendication 22 ou au moins un oligomère de ce peptide, caractérisée en ce qu'elle a la capacité d'être reconnue par des fluides biologiques d'origine
25 humaine, notamment des sérums contenant des anticorps anti-HIV-2 et dans une certaine mesure des anticorps anti-HIV-1.

30/ Composition antigénique contenant le peptide env selon la revendication 26 ou au moins un peptide selon les revendications 3, 4 et 5 ou au moins un oligomère de ce peptide, caractérisée en ce qu'elle reconnaissent spécifiquement la présence d'anticorps contre
30 HIV-2.

31/ Composition immunogène contenant tout ou partie du peptide env selon la revendication 26 ou au moins
35

un peptide ou au moins un oligomère de ce peptide ou ce peptide sous forme conjuguée avec une molécule porteuse, selon les revendications 6 à 21, en association avec un véhicule pharmaceutique acceptable pour la production de vaccins, caractérisée en ce qu'elle induit la production d'anticorps contre les susdits peptides en quantité suffisante pour inhiber efficacement les protéines du rétrovirus HIV-2, voire même le rétrovirus HIV-2 entier.

32/ Composition immunogène selon la revendication 31 caractérisée en ce qu'elle contient les peptides dont les formules correspondent à des séquences qui, dans les glycoprotéines d'enveloppe de HIV-2, SIV-1 et HIV-1 présentent une homologie en acides aminés supérieure à 50%.

33/ Composition immunogène selon l'une des revendications 31 ou 32, caractérisée en ce qu'elle contient au moins un peptide ou au moins un oligomère de ce peptide ou ce peptide sous forme conjuguée avec une molécule porteuse choisi parmi env4, env5, env6 et env10.

34/ Procédé de diagnostic in vitro de l'infection par HIV-2 dans un liquide biologique comprenant :

- la mise en contact de ce liquide biologique avec au moins un peptide selon l'une des revendications 1, 2, 3, 4, 5, 22 ou un conjugué de ces peptides avec une molécule porteuse ou des peptides gag ou env selon la revendication 26.

- la détection de la présence éventuelle d'un complexe antigène-anticorps par des méthodes physiques ou chimiques, dans ledit liquide biologique.

35/ Procédé de diagnostic in vitro de l'infection par HIV-2 dans un liquide biologique selon la revendication 34, caractérisé en ce que la détection du complexe antigène-anticorps éventuellement formé est réalisée grâce à des tests immunoenzymatiques (du type

51

ELISA) immunofluorescents (du type IFA) radioimmunologiques (du type RIA) ou des tests de radioimmunoprécipitation (du type RIPA).

36/ Kit pour le diagnostic in vitro de l'infection par HIV-2 dans un liquide biologique caractérisé en ce qu'il comprend :

- une composition peptidique contenant un peptide selon l'une des revendications 1 à 5, 22, ou un mélange de ces peptides, ou un conjugué de ces peptides avec une molécule porteuse, ou les peptides gag ou env selon la revendication 26,
- un réactif pour la constitution du milieu propice à la réalisation d'une réaction immunologique,
- un ou plusieurs réactifs éventuellement marqué pour la détection du complexe antigène-anticorps formé par la réaction immunologique,
- un liquide biologique de référence dépourvu d'anticorps reconnus par la susdite composition peptidique.

1/35

FIG. 1.A

HIV2.ROD

→ R
 GTCGCTCTGCGGAGAGGCTGGCAGATTGAGCCCTGGGAGGTTCTCTCCAGCACTAGCAGG
 TAGAGCCTGGGTGTTCCCTGCTAGACTCTCACCAGCACTTGGCCGGTGGTGGGCAGACGG
 CCCCACGCTTGCTTGCTTAAAAACCTCTTAATAAAGCTGCCAGTTAGAAGCAGTTAAGT
 GTCTGCTCCCATCTCTCCTAGTCGCCGCCCTGGTCAATCGGTGTTACCTGASTAACAAGA
 CCCTGGTCTGTTAGGACCCCTTCTTGCTTTGGGAAACCGAGGCAGGAAAAATCCCTAGCAGG
 TTGGCGCCGTAACAGGGACTTGAAGAAGACTGAGAAGTCTTGAACACCGCTGAGTGAAG
 GCAGTAAGGGCGGCAGGAACAAACCACGACGGAGTGCTCCTAGAAAGGCGCGGCGCAGG
 CACCAAAGGCAGCGTGTGGAGCGGGAGGAGAAGAGCCCTCCGGGTGAACGTAAGTACCTA
 CACCAAAAACCTGTAGCCGAAAGGGCTTGCTATCCTACCTTACACAGCTAGAAGATTGTG
 MetGlyAlaArgAsnSerValLeuArgGlyLysLysAlaAspGluLeuGluArgIle
 GGAGATGGGCGCGAGAACTCCGTCTTCAGAGGGAAGAAAGCAGATGAATTAGAAAGAAT
 ArgLeuArgProGlyGlyLysLysLysTyrArgLeuLysHisIleValTrpAlaAlaAsn
 CAGGTTACGGCCCGCGGAAAGAAAAAGTACAGGCTAAAACATATTGTGTGGGCAGCGAA
 LysLeuAspArgPheGlyLeuAlaGluSerLeuLeuGluSerLysGluGlyCysGlnLys
 TAAATTGGACAGATTCCGATTAGCAGAGAGCCTGTTGAGTCAAAAGAGGGTTGTTAAAA
 IleLeuThrValLeuAspProMetValProThrGlySerGluAsnLeuLysSerLeuPhe
 AATTCTTACAGTTTTAGATCCAATGCTACCGACAGGTTACAGAAAATTTAAAAAGTCTTTT
 AsnThrValCysValIleTrpCysIleHisAlaGluGluLysValLysAspThrGluGly
 TAATACTGTCTGCGTCATTGTTGTCATACACGCAGAAAGAGAAAGTGAAGATACTGAAGG
 alaLysGlnIleValArgArgHisLeuValAlaGluThrGlyThrAlaGluLysMetPro
 AGCAAAACAAATACTGCGGAGACATCTAGTGGCAGAAACAGGAAGTGCAGACAAAATGCC

FIG. 1A

2/35

SerThrSerArgProThrAlaProSerSerGluLysGlyGlyAsnTyrProValGlnHis
AAGCACAAGTAGACCAACAGCACCATCTAGCGAGAAGGCAGGAAATTACCCAGTGAACA
ValGlyGlyAsnTyrThrHisIleProLeuSerProArgThrLeuAsnAlaTrpValLys
TGTAGGCGGCAACTACACCCATATACCGCTGAGTCCCCGAACCTAAATGCCTGGGTA
1000
LeuValGluGluLysLysPheGlyAlaGluValValProGlyPheGlnAlaLeuSerGlu
ATTAGTAGAGCAAAAAAGTTCCGGGCGAGAAGTAGTGCCAGGATTTTCAGGCACCTCTCAGA
GlyCysThrProTyrAspIleAsnGlnMetLeuAsnCysValGlyAspHisGlnAlaAla
AGGCTGCACGCCCTATGATATCAACCAATGCTTAATTGTGTGGCGACCATCAAGCAGC
1100
MetGlnIleIleArgGluIleIleAsnGluGluAlaAlaGluTrpAspValGlnHisPro
CATGCAGATAATCAGGGAGATTATCAATGAGGAAGCAGCAGAATGGGATGTGCAACATCC
1200
IleProGlyProLeuProAlaGlyGlnLeuArgGluProArgGlySerAspIleAlaGly
AATACCAGGCCCCCTTACCAGCGGGGCGAGCTTAGAGAGCCAAGGGGATCTGACATAGCAGG
ThrThrSerThrValGluGluGlnIleGlnTrpMetPheArgProGlnAsnProValPro
GACAACAACACAGTAGAAGAACAGATCCAGTGGATGTTTAGGCCACAAAATCCTGTACC
1300
ValGlyAsnIleTyrArgArgTrpIleGlnIleGlyLeuGlnLysCysValArgMetTyr
AGTAGGAAACATCTATAGAAGATGGATCCAGATAGGATTGCAGAAGTGTGTGAGGATGTA
AsnProThrAsnIleLeuAspIleLysGlnGlyProLysGluProPheGlnSerTyrVal
CAACCCGACCAACATCCTAGACATAAAACAGGACCAAAAGGAGCCGTTCCAAAGCTATGT
1400
AspArgPheTyrLysSerLeuArgAlaGluGlnThrAspProAlaValLysAsnTrpMet
AGATAGATTCTACAAAAGCTTCAGGGCAGAACAAACAGATCCAGCAGTGAAGAATTGGAT
1500
ThrGlnThrLeuLeuValGlnAsnAlaAsnProAspCysLysLeuValLeuLysGlyLeu
GACCCAAACACTGCTAGTACAAAATGCCAACCCAGACTGTAAATTAGTGCTAAAAGGACT
GlyMetAsnProThrLeuGluGluMetLeuThrAlaCysGlnGlyValGlyGlyProGly
AGGGATGAACCTACCTTAGAAGAGATGCTGACCGCCTGTGAGGGGGTAGGTGGGCCAGG
1600
GlnLysAlaArgLeuMetAlaGluAlaLeuLysGluValIleGlyProAlaProIlePro
CCGAAAAGCTAGATTAATGGCAGAGGCCCTGAAAGAGGTCATAGGACCTGCCCTATCCC
PheAlaAlaAlaGlnGlnArgLysAlaPheLysCysTrpAsnCysGlyLysGluGlyHis
ATTEGCAGCAGCCAGCAGAGAAAGGCATTATAATGCTGGAAGTGTGGAAGGAAGGGCA
1700
SerAlaArgGlnCysArgAlaProArgArgGlnGlyCysTrpLysCysGlyLysProGly
CTCGGCAAGACAATGCCGAGCACCTAGAAGGCAGGGCTGCTGGAAGTGTGTAAGCCAGG
1800
ThrGlyArgPhePheArgThrGlyProLeuGly
HisIleMetThrAsnCysProAspArgGlnAlaGlyPheLeuGlyLeuGlyProTrpGly
ACACATCATGACAACTGCCAGATAGACAGGCAGGTTTTTAGGACTGGGCCCTTGGGG
LysGluAlaProGlnLeuProArgGlyProSerSerAlaGlyAlaAspThrAsnSerThr
LysLysProArgAsnPheProValAlaGlnValProGlnGlyLeuThrProThrAlaPro
AAAGAAGCCCCGCAACTTCCCCGTGGCCCAAGTTCCCGAGGGCTGACACCAACAGCACC
1900
ProSerGlySerSerSerGlySerThrGlyGluIleTyrAlaAlaArgGluLysThrGlu
ProValAspProAlaValAspLeuLeuGluLysTyrMetGlnGlnGlyLysArgGlnArg
CCCAGTGGATCCAGCAGTGGATCTACTGGAGAAATATATGCAGCAAGGGAAGACAGAG
ArgAlaGluArgGluThrIleGlnGlySerAspArgGlyLeuThrAlaProArgAlaGly
GluGlnArgGluArgProTyrLysGluValThrGluAspLeuLeuHisLeuGluGlnGly
AGAGCAGAGAGAGACCATACAAGGAAGTGACAGAGGAGTACTGCACCTCGAGCAGGG
(fig. 1A-suite 1)

3/35

GlyAspThrIleGlnGlyAlaThrAsnArgGlyLeuAlaAlaProGlnPheSerLeuTrp
GluThrProTyrArgGluProProThrGluAspLeuLeuHisLeuAsnSerLeuPheGly
GGAGACACCATACAGGGAGCCACCAACAGAGGACTTGCTGCACCTCAATTCTCTCTTTGG
2100
LysArgProValValThrAlaTyrIleGluGlyGlnProValGluValLeuLeuAspThr
LysAspGln
AAAAGACCAGTAGTCACAGCATACATTGAGGGTCAGCCAGTAGAAGTCTTGTTAGACACA
GlyAlaAspAspSerIleValAlaGlyIleGluLeuGlyAsnAsnTyrSerProLysIle
GGGGCTGACGACTCAATAGTAGCAGGAATAGAGTTAGGGAACAATTATAGCCCCAAAAATA
2200
ValGlyGlyIleGlyGlyPheIleAsnThrLysGluTyrLysAsnValGluIleGluVal
GTAGGGGGAATAGGGGATTCTATAAATACCAAGGAATATAAAAAATGTAGAAATAGAAGTT
LeuAsnLysLysValArgAlaThrIleMetThrGlyAspThrProIleAsnIlePheGly
CTAAATAAAAAGCTACGGGCCACCATAATGACAGCGGACACCCCAATCAACATTTTTTGGC
2300
ArgAsnIleLeuThrAlaLeuGlyMetSerLeuAsnLeuProValAlaLysValGluPro
AGAAATATTCTGACAGCCTTAGGCATGTCATTAAATCTACCAGTCGCCAAAGTAGAGCCA
2400
IleLysIleMetLeuLysProGlyLysAspGlyProLysLeuArgGlnTrpProLeuThr
ATAAAAAATATGCTAAAGCCAGGCAAGATGGACCAAACTGAGACAATGGCCCTTAACA
LysGluLysIleGluAlaLeuLysGluIleCysGluLysMetGluLysGluGlyGlnLeu
AAAGAAAAAATAGAAGCACTAAAAGAAATCTGTCAAAAAATGGAAAAAGAAGGCCAGCTA
2500
GluGluAlaProProThrAsnProTyrAsnThrProThrPheAlaIleLysLysLysAsp
GAGGAAGCACCTCCAACCTAATCCTTATAATACCCCCACATTTGCAATCAAGAAAAAGGAC
LysAsnLysTrpArgMetLeuIleAspPheArgGluLeuAsnLysValThrGlnAspPhe
AAAAACAAATGGAGGATGCTAATAGATTTTCAGAGAACTAAACAAGGTAAGTCAAGATTTT
2600
ThrGluIleGlnLeuGlyIleProHisProAlaGlyLeuAlaLysLysArgArgIleThr
ACAGAAATTCAGTTAGGAATTCACACCCAGCAGGGTTGGCCAAGAAGAGAAGAATTA
2700
ValLeuAspValGlyAspAlaTyrPheSerIleProLeuHisGluAspPheArgProTyr
GTACTAGATGTAGGGGATGCTTACTTTTCCATACCACTACATGAGGACTTTAGACCATAT
ThrAlaPheThrLeuProSerValAsnAsnAlaGluProGlyLysArgTyrIleTyrLys
ACTGCATTTACTCTACCATCAGTGAACAATGCACAACCAAGGAAAAAGATACATATATAAA
2800
ValLeuProGlnGlyTrpLysGlySerProAlaIlePheGlnHisThrMetArgGlnVal
GTCTTGGCACAGGGATGGAAGGGATCACCAGCAATTTTTCAACACACAATGAGACAGGTA
LeuGluProPheArgLysAlaAsnLysAspValIleIleIleGlnTyrMetAspAspIle
TTAGAACCATTGAGAAAAGCAACAAGGATGTCATTATCATTACGTACATGGATGATATC
2900
LeuIleAlaSerAspArgThrAspLeuGluHisAspArgValValLeuGlnLeuLysGlu
TTAATAGCTAGTGACAGGACAGATTTAGAACATGATAGGCTAGTCCTGCAGCTCAAGGAA
3000
LeuLeuAsnGlyLeuGlyPheSerThrProAspGluLysPheGlnLysAspProProTyr
CTTCTAAATGGCCTAGGATTTTTCTACCCAGATGAGAAGTTCCAAAAAGACCCTCCATAC
HisTrpMetGlyTyrGluLeuTrpProThrLysTrpLysLeuGlnLysIleGlnLeuPro
CACTGGATGGGCTATGAACTATGGCCAACTAAATGGAAGTTGCAGAAAAATACAGTTGCCC
3100
GlnLysGluIleTrpThrValAsnAspIleGlnLysLeuValGlyValLeuAsnTrpAla
CAAAAAAGAAATATGGACAGTCAATGACATCCAGAAGCTAGTGGGTGTCCTAAATTGGGCA

(fig.1A-suite 2)

4/35

AlaGlnLeuTyrProGlyIleLysThrLysHisLeuCysArgLeuIleArgGlyLysMet
GCACAACTCTACCCAGGGATAAAGACCAAACACTTATGTAGGTTAATCAGAGGAAAAATG
3200

ThrLeuThrGluGluValGlnTrpThrGluLeuAlaGluAlaGluLeuGluGluAsnArg
ACACTCACAGAAGAAGTACAGTGGACAGAATTAGCAGAAGCAGAGCTAGAAGAAAAACAGA
3300

IleIleLeuSerGlnGluGlnGluGlyHisTyrTyrGlnGluGluLysGluLeuGluAla
ATTATCCTAAGCCAGGAACAAGAGGGACACTATTACCAAGAAGAAAAAGAGCTAGAAGCA

ThrValClnLysAspGluGluAsnGluTrpThrTyrLysIleHisGlnGluGluLysIle
AGAGTCCAAAAGGATCAAGAGAATGAGTGGACATATAAAATACACCAGGAAGAAAAAATT

LeuLysValGlyLysTyrAlaLysValLysAsnThrHisThrAsnGlyIleArgLeuLeu
CTAAAAGTAGGAAAAATATGCAAAGGTGAAAAACACCCATACCAATGGAATCAGATTGTTA

AlaGlnValValGlnLysIleGlyLysGluAlaLeuValIleTrpGlyArgIleProLys
GCACAGGTAGTTTCAGAAAAATAGGAAAAAGAGCACTAGTCATTGGGGACGAATACCAAAA
3500

PheHisLeuProValGluArgGluIleTrpGluGlnTrpTrpAspAsnTyrTrpGlnVal
TTTCACCTACCAGTAGAGAGAGAAATCTGGGAGCAGTGGTGGGATAACTACTGGCAAGTG
3600

ThrTrpIleProAspTrpAspPheValSerThrProProLeuValArgLeuAlaPheAsn
ACATGGATCCCAGACTGGGACTTCTGTGTCTACCCACCACTGGTCAGGTTAGCGTTTAAC

LeuValGlyAspProIleProGlyAlaGluThrPheTyrThrAspGlySerCysAsnArg
CTGGTAGGGGATCCTATACCAGGTGCAGAGACCTTCTACACAGATGGATCCTGCAATAGG
3700

GlnSerLysGluGlyLysAlaGlyTyrValThrAspArgGlyLysAspLysValLysLys
CAATCAAAAGAAGGAAAAGCAGGATATGTAACAGATAGAGGGAAAGACAAGGTAAAGAAA

LeuGluGlnThrThrAsnGlnGlnAlaGluLeuGluAlaPheAlaMetAlaLeuThrAsp
CTAGAGCAAACCTACCAATCAGCAAGCAGAACTAGAAGCCTTTGCGATGGCACTAACAGAC
3800

SerGlyProLysValAsnIleIleValAspSerGlnTyrValMetGlyIleSerAlaSer
TCGGGTCCAAAAGTTAATATTATAGTAGACTCACAGTATGTAATGGGGATCAGTGCAAGC
3900

GlnProThrGluSerGluSerLysIleValAsnGlnIleIleGluGluMetIleLysLys
CAACCAACAGACTCAGAAAGTAAATAGTGAACCAGATCATAGAAGAAATGATAAAAAAG

GluAlaIleTyrValAlaTrpValProAlaHisLysGlyIleGlyGlyAsnGlnGluVal
GAAGCAATCTATGTTGCATGGGTCCAGCCACAAAGGCATAGGGGGAAACCAGGAAGTA
4000

AspHisLeuValSerGlnGlyIleArgGlnValLeuPheLeuGluLysIleGluProAla
GATCATTTAGTCAGTCAGGGTATCAGACAAGTGTGTTCTCGAAAAAATAGAGCCCGCT

GlnGluGluHisGluLysTyrHisSerAsnValLysGluLeuSerHisLysPheGlyIle
CAGGAAGAACATGAAAAATATCATAGCAATGTAAAAGAACTGTCTCATAAATTGGAATA
4100

ProAsnLeuValAlaArgGlnIleValAsnSerCysAlaGlnCysGlnGlnLysGlyGlu
CCCAATTTAGTGGCAAGGCAAAATAGTAAACTCATGTGCCCAATGTCAACAGAAAGGGAA
4200

AlaIleHisGlyGlnValAsnAlaGluLeuGlyThrTrpGlnMetAspCysThrHisLeu
GCTATACATGGGCAAGTAAATGCAGAACTAGGCACTTGGCAAAATGGACTGCACACATTTA

GluGlyLysIleIleIleValAlaValHisValAlaSerGlyPheIleGluAlaGluVal
GAAGGAAAGATCATTATAGTAGCAGTACATGTTGCAAGTGGATTATAGAAGCAGAAAGTC
4300

IleProGlnGluSerGlyArgGlnThrAlaLeuPheLeuLeuLysLeuAlaSerArgTrp
ATCCACAGGAATCAGGAAGACAAACAGCACTCTTCTATTGAAACTGGCAAGTAGGTGG
(fig.1A-suite 3)

5/35

ProIleThrHisLeuHisThrAspAsnGlyAlaAsnPheThrSerGlnGluValLysMet
 CCAATAACACACTTGCATACAGATAATGGTGCCAACTTCACCTTCACAGGAGGTGAAGATG
 4400
 ValAlaTrpTrpIleGlyIleGluGlnSerPheGlyValProTyrAsnProGlnSerGln
 GTAGCATGGTGGATAGGTATAGAACAATCCTTTGGAGTACCTTACAATCCACAGACCCAA
 4500
 GlyValValGluAlaMetAsnHisHisLeuLysAsnGlnIleSerGluThrIleValLeu
 GGAGTAGTAGAAGCAATGAATCACCATCTAAAAAACCAATAAGTGAACAATAGTACTA
 MetAlaIleHisCysMetAsnPheLysArgArgGlyGlyIleGlyAspMetThrProSer
 ATGGCAATTCATTGCATGAATTTTAAAGAAGGGGGGAATAGGGGATATGACTCCATCA
 4600
 GluArgLeuIleAsnMetIleThrThrGluGlnGluIleGlnPheLeuGlnAlaLysAsn
 GAAAGATTAATCAATATGATCACCACAGAACCAAGAGATACAATTCCTCCAAGCCAAAAAT
 SerLysLeuLysAspPheArgValTyrPheArgGluGlyArgAspGlnLeuTrpLysGly
 TCAAAATTAAAGATTTTCGGGTCTATTTTCAGAGAAGGCAGAGATCAGTTGTGAAAGGA
 4700
 ProGlyGluLeuLeuTrpLysGlyGluGlyAlaValLeuValLysValGlyThrAspIle
 CCTGGGGAAGTACTGTGGAAGGAGAAGGAGCAGTCCTAGTCAAGGTAGGAACAGACATA
 4800
 LysIleIleProArgArgLysAlaLysIleIleArgAspTyrGlyGlyArgGlnGluMet
 MetGluGluAspLysArgTrp
 AAAATAATACCAAGAAGGAAAGCCAAAGATCATCAGAGACTATGGAGCAAGACAAGAGATG
 AspSerGlySerHisLeuGluGlyAlaArgGluAspGlyGluMetAla
 IleValValProThrTrpArgValProGlyArgMetGluLysTrpHisSerLeuValLys
 GATAGTGGTTCACCTGGAGGGTGCAGGGAGGATGGAGAAATGGCATAGCCCTTGTCAA
 4900
 TyrLeuLysTyrLysThrLysAspLeuGluLysValCysTyrValProHisHisLysVal
 GTATCTAAATACAAACAAAGGATCTAGAAAAGGTGTGCTATGTTCCCCACCATAAGGT
 GlyTrpAlaTrpTrpThrCysSerArgValIlePheProLeuLysGlyAsnSerHisLeu
 GGGATGGGCATGGTGGACTTGCAGCAGGGTAATATTCCCATTAAAGGAAACAGTCATCT
 5000
 GluIleGlnAlaTyrTrpAsnLeuThrProGluLysGlyTrpLeuSerSerTyrSerVal
 AGAGATACAGGCATATTGGAAGTAAACACCAGAAAAAGGATGGCTCTCTCTTATTTCAGT
 5100
 ArgIleThrTrpTyrThrGluLysPheTrpThrAspValThrProAspCysAlaAspVal
 AAGAATAACTTGGTACACAGAAAAGTTCTGGACAGATGTTACCCAGACTGTGCAGATGT
 LeuIleHisSerThrTyrPheProCysPheThrAlaGlyGluValArgArgAlaIleArg
 CCTAATACATAGCACTTATTTCCCTTGCTTTACAGCAGGTGAAGTAAGAAGAGCCATCAG
 5200
 GlyGluLysLeuLeuSerCysCysAsnTyrProArgAlaHisArgAlaGlnValProSer
 AGGGGAAAAGTTATTGTCTGCTGCAATTATCCCCGAGCTCATAGAGCCAGGTACCGTC
 LeuGlnPheLeuAlaLeuValValValGlnGlnAsnAspArgProGlnArgAspSerThr
 MetThrAspProArgGluThrValPro
 ACTTCAATTTCTGGCCTTAGTGGTAGTGCAACAAAATGACAGACCCAGAGAGACAGTAC
 5300
 ThrArgLysGlnArgArgArgAspTyrArgArgGlyLeuArgLeuAlaLysGlnAspSer
 ProGlyAsnSerGlyGluGluThrIleGlyGluAlaPheAlaTrpLeuAsnArgThrVal
 CACCAGGAAACAGCGCGCAAGAGACTATCGGAGAGGCCTTCGCCTGGCTAAACAGGCACAG
 5400
 ArgSerHisLysGlnArgSerSerGluSerProThrProArgThrTyrPheProGlyVal
 GluAlaIleAsnArgGluAlaValAsnHisLeuProArgGluLeuIlePheGlnValTrp
 TAGAAGCCATAAACAGAGAAGCACTGAATCACCTACCCGAGAACTTATTTTCAGGTGT
 (fig.1A-suite 4)

6/35

AlaGluValLeuGluIleLeuAla
 GlnArgSerTrpArgTyrTrpHisAspGluGlnGlyMetSerGluSerTyrThrLysTyr
 GGCAGAGGTCTCTGGAGATACTGGCATGATGAACAAGGGATGTCAGAAAGTTACACAAAGT
 5500
 ArgTyrLeuCysIleIleGlnLysAlaValTyrMetHisValArgLysGlyCysThrCys
 ATAGATATTTGTGCATAATACAGAAAGCAGTGATGATGATGTTAGGAAAGGGTGTACTT
 LeuGlyArgGlyHisGlyProGlyGlyTrpArgProGlyProProProProProProPro
 GCCTGGGGAGGGGACATCGGCCAGGAGGGTGGAGACCAGGGCCTCCTCCTCCTCCCCCTC
 5600
 MetAlaGluAlaProThrGluLeuProProValAspGlyThrProLeu
 GlyLeuVal***
 CAGGTCTGGTCTAATGGCTGAAGCACCAACAGAGCTCCCCCGGTGGATCGGACCCCACT
 ArgGluProGlyAspGluTrpIleIleGluIleLeuArgGluIleLysGluGluAlaLeu
 GAGGGAGCCAGGGGATGAGTGGATAATAGAAATCTTGAGAGAAATAAAGAAGAAGCTTT
 LysHisPheAspProArgLeuLeuIleAlaLeuGlyLysTyrIleTyrThrArgHisGly
 MetGlu
 AAAGCATTTTGACCCTCGCTTGCTAATTGCTCTTGCCAAATATATCTATACTAGACATGG
 5800
 AspThrLeuGluGlyAlaArgGluLeuIleLysValLeuGlnArgAlaLeuPheThrHis
 ThrProLeuLysAlaProGluSerSerLeuLysSerCysAsnGluProPheSerArgThr
 AGACACCCCTTGAAGCGCCGAGAGAGCTCATTAAAGTCTGCCAAGAGCCCTTTTCACGCA
 PheArgAlaGlyCysGlyHisSerArgIleGlyGlnThrArgGlyGlyAsnProLeuSer
 SerGluGlnAspValAlaThrGlnGluLeuAlaArgGlnGlyGluGluIleLeuSerGln
 CTTCAGAGCAGGATGTGGCCACTCAAGAATTGGCCAGACAAGGGGAGGAAATCCTCTCTC
 5900
 AlaIleProThrProArgAsnMetGln
 LeuTyrArgProLeuGluThrCysAsnAsnSerCysTyrCysLysArgCysCysTyrHis
 AGCTATACCGACCCCTAGAAACATGCAATAACTCATGCTATTGTAAGCGATGCTGCTACC
 6000
 MetAsnGluArgAlaAsp
 CysGlnMetCysPheLeuAsnLysGlyLeuGlyIleCysTyrGluArgLysGlyArgArg
 ATTGTCAGATGTGCTTTCTAAACAAGGGGCTCGGGATATGTTATGAACGAAAGGGCAGAC
 GluGluGlyLeuGlnArgLysLeuArgLeuIleArgLeuLeuHisGlnThrSerGluTyr
 Met
 ArgArgThrProLysLysThrLysThrHisProSerProThrProAspLys
 GAAGAAGGACTCCAAAGAAAATAAGACTCATCCGTCTCCTACACCAGACAAGTGAGTAT
 6100
 AspGluSerAlaAlaTyrCysHisPheIleSer
 MetAsnGlnLeuLeuIleAlaIleLeuLeuAlaSerAlaCysLeuValTyrCysThrGln
 GATGAATCAGCTGCTTATTGCCATTTTATTAGCTAGTGCTTGCTTAGTATATTGCACCCA
 TyrValThrValPheTyrGlyValProThrTrpLysAsnAlaThrIleProLeuPheCys
 ATATGTAAGTGTCTTCTATGGCGTACCCACGTGGAAAAATGCAACCATTCCCTCTTTTG
 6200
 AlaThrArgAsnArgAspThrTrpGlyThrIleGlnCysLeuProAspAsnAspAspTyr
 TGCAACCAGAAATAGGGATACTTGGGGAACCATACAGTGCTTGCTGACAATGATGATTA
 6300
 GlnGluIleThrLeuAsnValThrGluAlaPheAspAlaTrpAsnAsnThrValThrGlu
 TCAGGAAATAACTTTGAATGTAACAGAGGCTTTTGATGCATGGAATAATACAGTAACAGA
 GlnAlaIleGluAspValTrpHisLeuPheGluThrSerIleLysProCysValLysLeu
 ACAAGCAATAGAAGATGTCTGGCATCTATTGGAGACATCAATAAAACCATGTGTCAAACT
 6400
 (fig.1A-sufte 5)

7/35

ThrProLeuCysValAlaMetLysCysSerSerThrGluSerSerThrGlyAsnAsnThr
AACACCTTTATGTGTAGCAATGAAATGCAGCAGCACAGAGAGCAGCACAGGGAACAACAC
ThrSerLysSerThrSerThrThrThrThrProThrAspGlnGluGlnGluIleSer
AACCTCAAAGAGCACAAGCACAACCACACCCACAGACCAGGAGCAAGAGATAAG
6500
GluAspThrProCysAlaArgAlaAspAsnCysSerGlyLeuGlyGluGluGluThrIle
TGAGGATACTCCATGCGGCACGCGCAGACAACCTGCTCAGGATTGGGAGAGGAAGAAACGAT
6600
AsnCysGlnPheAsnMetThrGlyLeuGluArgAspLysLysLysGlnTyrAsnGluThr
CAATTGCCAGTTCAATATGACAGGATTAGAAAGAGATAAGAAAAACAGTATAATGAAAC
TrpTyrSerLysAspValValCysGluThrAsnAsnSerThrAsnGlnThrGlnCysTyr
ATGGTACTCAAAGATGTGGTTTGTGAGACAAATAATAGCACAAATCAGACCCAGTGTTA
6700
MetAsnHisCysAsnThrSerValIleThrGluSerCysAspLysHisTyrTrpAspAla
CATGAACCATTGCAACACATCACTCATCAGAAATCATGTGACAAGCACTATTGGCATGC
IleArgPheArgTyrCysAlaProProGlyTyrAlaLeuLeuArgCysAsnAspThrAsn
TATAAGGTTTAGATACTGTGCACACCGGGTTATGCCCTATTAAAGATGTAATGATACCAA
6800
TyrSerGlyPheAlaProAsnCysSerLysValValAlaSerThrCysThrArgMetMet
TTATTCAAGGCTTTTGCAACCAACTGTTCTAAAGTAGTAGCTTCTACATGCACCAAGATGAT
6900
GluThrGlnThrSerThrTrpPheGlyPheAsnGlyThrArgAlaGluAsnArgThrTyr
GGAAACGCAAACTTCCACATGGTTTGGCTTTAATGGCACTAGAGCAGAGAATAGAACATA
IleTyrTrpHisGlyArgAspAsnArgThrIleIleSerLeuAsnLysTyrTyrAsnLeu
TATCTATTGGCATGGCAGAGATAATAGAAGTATCATCAGCTTAAACAAATATTATAATCT
7000
SerLeuHisCysLysArgProGlyAsnLysThrValLysGlnIleMetLeuMetSerGly
CAGTTTGCATTGTAAGAGGCCAGGGAATAAGACAGTGAAACAAATAATGCTTATGTCAGG
HisValPheHisSerHisTyrGlnProIleAsnLysArgProArgGlnAlaTrpCysTrp
ACATGCTGTTTCACTCCCACTACCAGCCGATCAATAAAAGACCCAGACAAGCATGGTGCTG
7100
PheLysGlyLysTrpLysAspAlaMetGlnGluValLysGluThrLeuAlaLysHisPro
GTTCAAAGGCAAATGGAAAGACGCCATGCAGGAGGTGAAGGAAACCCCTTGCAAAACATCC
7200
ArgTyrArgGlyThrAsnAspThrArgAsnIleSerPheAlaAlaProGlyLysGlySer
CAGGTATAGAGGAACCAATGACACAAGGAATATTAGCTTTGCAGCGCCAGGAAAAGGCTC
AspProGluValAlaTyrMetTrpThrAsnCysArgGlyGluPheLeuTyrCysAsnMet
AGACCCAGAAGTAGCATACATGTGGACTAACTGCAGAGGAGAGTTTCTCTACTGCAACAT
7300
ThrTrpPheLeuAsnTrpIleGluAsnLysThrHisArgAsnTyrAlaProCysHisIle
GACTTGGTTCTCAATTGGATAGAGAATAAGACACACCGCAATTATGCACCGTGCCATAT
LysGlnIleIleAsnThrTrpHisLysValGlyArgAsnValTyrLeuProProArgGlu
AAAGCAAATAATTAACACATGGCATAAGGTAGGGAGAAATGTATATTTGCCTCCAGGGA
7400
GlyGluLeuSerCysAsnSerThrValThrSerIleIleAlaAsnIleAspTrpGlnAsn
AGGGGAGCTGTCTGCAACTCAACAGTAACCAGCATAATTGCTAACATTGACTGGCAAAA
7500
AsnAsnGlnThrAsnIleThrPheSerAlaGluValAlaGluLeuTyrArgLeuGluLeu
CAATAATCAGACAAACATTACCTTTAGTGCAGAGGTGGCAGAACTATACAGATTGCAGTT
GlyAspTyrLysLeuValGluIleThrProIleGlyPheAlaProThrLysGluLysArg
GGGAGATTATAAATTGGTAGAAATAACACCAATTGGCTTCGCACCTACAAAAGAAAAAG
7600
(fig.1A-suite 6)

8/35

TyrSerSerAlaHisGlyArgHisThrArgGlyValPheValLeuGlyPheLeuGlyPhe
 ATACTCCTCTGCTCACGGGAGACATAACAAGAGGTGTGTTCTGCTAGGCTTCTTGGGFTT

LeuAlaThrAlaGlySerAlaMetGlyAlaAlaSerLeuThrValSerAlaGlnSerArg
 TCTCGCAACAGCAGGTTCTGCAATGGGCGCGGCTCCCTGACCGTGTCTGGCTCAGTCCCC

7700

ThrLeuLeuAlaGlyIleValGlnGlnGlnGlnGlnLeuLeuAspValValLysArgGln
 GACTTTACTGGCCGGGATAGTGCAGCAACAGCAACAGCTGTTGGACGTGTTCAAGAGACA

7800

GlnGluLeuLeuArgLeuThrValTrpGlyThrLysAsnLeuGlnAlaArgValThrAla
 ACAAGAACTGTTGCGACTGACCGTCTGGGGAACGAAAAACCTCCAGGCAAGACTCACTGC

IleGluLysTyrLeuGlnAspGlnAlaArgLeuAsnSerTrpGlyCysAlaPheArgGln
 TATAGAGAAGTACCTACAGGACCAGGCGCGGCTAAATTTCATGGGGATGTGCGTTTAGACA

7900

ValCysHisThrThrValProTrpValAsnAspSerLeuAlaProAspTrpAspAsnMet
 AGTCTGCCACACTACTGTACCATGGGTTAATGATTTCCTTAGCACCTGACTGGGACAATAT

ThrTrpGlnGluTrpGluLysGlnValArgTyrLeuGluAlaAsnIleSerLysSerLeu
 GACGTGGCAGCAATGGGAAAAACAAGTCCGCTACCTGGAGGCAAAATATCAGTAAAAGTTT

8000

GluGlnAlaGlnIleGlnGlnGluLysAsnMetTyrGluLeuGlnLysLeuAsnSerTrp
 AGAACAGGCACAAATTACGCAAGAGAAAAATATGTATGAACTACAAAAATTAAATAGCTG

8100

AspIlePheGlyAsnTrpPheAspLeuThrSerTrpValLysTyrIleGlnTyrGlyVal
 GGATATTTTTGGCAATTGGTTTGACTTAACCTCCTGGGTCAAGTATATTCAATATGGAGT

LeuIleIleValAlaValIleAlaLeuArgIleValIleTyrValValGlnMetLeuSer
 Val

GCTTATAATAGTAGCAGTAATAGCTTTAAGAATAGTGATATATGTAGTACAAATGTTAAG
 8200

AlaCysPheLeuPheProProArgLeuTyrProThrAsp
 ArgLeuArgLysGlyTyrArgProValPheSerSerProProGlyTyrIleGlnGlnIle
 GlyLeuGluArgAlaIleGlyLeuPheSerLeuProProProValIleSerAsnArgSer
 TAGGCTTAGAAAGGGCTATAGGCCTGTTTTCTCTTCCCCCCCCGGTTATATCCAACAGAT

ProTyrProGlnGlyProGlyThrAlaSerGlnArgArgAsnArgArgArgArgTrpLys
 HisIleHisLysAspArgGlyGlnProAlaAsnGluGluThrGluGluAspGlyGlySer
 IleSerThrArgThrGlyAspSerGlnProThrLysLysGlnLysLysThrValGluAla
 CCATATCCACAAGGACCGGGACAGCCAGCCAACGAAGAAACAGAAGAAGACGGTGAAG

8300

GlnArgTrpArgGlnIleLeuAlaLeuAlaAspSerIleTyrThrPheProAspProPro
 AsnGlyGlyAspArgTyrTrpProTrpProIleAlaTyrIleHisPheLeuIleArgGln
 ThrValGluThrAspThrGlyProGlyArg

CAACGGTGGAGACAGATACTGGCCCTGGCCGATAGCATATATACATTTCTGATCCGCCA
 8400

AlaAspSerProLeuAspGlnThrIleGlnHisLeuGlnGlyLeuThrIleGlnGluLeu
 LeuIleArgLeuLeuThrArgLeuTyrSerIleCysArgAspLeuLeuSerArgSerPhe
 GCTGATTCGCCTCTTGACCAGACTATACAGCATCTGCAGGGACTTACTATCCAGGAGCTT

ProAspProProThrHisLeuProGluSerGlnArgLeuAlaGluThr
 LeuThrLeuGlnLeuIleTyrGlnAsnLeuArgAspTrpLeuArgLeuArgThrAlaPhe
 CCTGACCCCTCCAACCTCATCTACCAGAATCTCAGAGACTGGCTGAGACTTAGAACAGCCTT
 8500

LeuGlnTyrGlyCysGluTrpIleGlnGluAlaPheGlnAlaAlaAlaArgAlaThrArg
 MetGlyAlaSerGlySerLysLysHisSerArgProProArgGlyLeuGlnGlu
 CTTGCAATATGGGTGGCAGTGGATCCAAGAAGCATTCCAGGCCCGCGGAGGGCTACAAG

(fig.1A-suite 7)

9/35

GluThrLeuAlaGlyAlaCysArgGlyLeuTrpArgValLeuGluArgIleGlyArgGly
ArgLeuLeuArgAlaArgAlaGlyAlaCysGlyGlyTyrTrpAsnGluSerGlyGlyGlu
AGAGACTCTTGGCGGGCGGTGCAGGGGCTTGTGGAGGCTATTGGAACGAATCGGGAGGGG
8600
IleLeuAlaValProArgArgIleArgGlnGlyAlaGluIleAlaLeuLeu
TyrSerArgPheGlnGluGlySerAspArgGluGlnLysSerProSerCysGluGlyArg
AATACTCGCGGTTCCTCAAGAAGGATCAGACAGGGAGCAGAAATCGCCCTCCTGTGAGGGAC
8700
GlnTyrGlnGlnGlyAspPheMetAsnThrProTrpLysAspProAlaAlaGluArgGlu
GGCAGTATCAGCAGGGAGACTTTATGAATACTCCATGGAAGGACCCAGCAGCAGAAAGGG
LysAsnLeuTyrArgGlnGlnAsnMetAspAspValAspSerAspAspAspGlnVal
AGAAAAATTTGTACAGGCAACAAAATATGGATGATGTAGATTGAGATGATGATGACCAAG
8800
ArgValSerValThrProLysValProLeuArgProMetThrHisArgLeuAlaIleAsp
TAAGAGTTTCTGTACACCAAAAGTACCCTAAGACCAATGACACATAGATTGGCAATAG
MetSerHisLeuIleLysThrArgGlyGlyLeuGluGlyMetPheTyrSerGluArgArg
ATATGTCACATTTAATAAAAAACAAGGGGGGACTGGAAGCGATGTTTTACAGTGAAAGAA
8900
HisLysIleLeuAsnIleTyrLeuGluLysGluGluGlyIleIleAlaAspTrpGlnAsn
GACATAAAATCTTAAATATATACTTAGAAAAGGAAGAAGGGATAATTGCAGATTGGCAGA
9000
TyrThrHisGlyProGlyValArgTyrProMetPhePheGlyTrpLeuTrpLysLeuVal
ACTACACTCATGGCCAGGAGTAAGATACCCAATGTTCTTTGGGTGGCTATGGAAGCTAG
ProValAspValProGlnGluGlyGluAspThrGluThrHisCysLeuValHisProAla
TACCAGTAGATGTCCCAAGAAGGGGAGGACACTGAGACTCACTGCTTAGTACATCCAG
9100
GlnThrSerLysPheAspAspProHisGlyGluThrLeuValTrpGluPheAspProLeu
CACAAACAAGCAAGTTTGATGACCCGCATGGGGAGACACTAGTCTGGGAGTTTGATCCCT
LeuAlaTyrSerTyrGluAlaPheIleArgTyrProGluGluPheGlyHisLysSerGly
TGCTGGCTTATAGTTACGAGGCTTTTATTCCGTACCCAGAGGAATTTGGGCACAAGTCAG
9200
LeuProGluGluGluTrpLysAlaArgLeuLysAlaArgGlyIleProPheSer
GCCTGCCAGAGGAAGAGTGGAAGGCGAGACTGAAAGCAAGAGGAATACCATTTAGTTAAA
9300
GACAGGAACAGCTATACTTGGTCAGGGCAGGAAGTAACAGAAACAGCTGAGACTGC
AGGGACTTTCCAGAAGGGGCTGTAACCAAGGGAGGGACATGGCAGGAGCTGCTGGGGAAC
9400
GCCCTCATATTCTCTGTATAAATATACCCGCTAGCTTGCAATTGTAATTGCGGTGCTCTGC
GGAGAGGCTGGCAGATTGAGGCCTGGGAGGTTCTCTCCAGCAGTAGCAGGTAGAGCCTGG
9500
GTGTTCCCTGCTAGACTCTCACCAGCACTTGGCCGGTGCTGGGCAGACGGCCCCACGCTT
9600
GCTTGCTTAAAAACCTCCTTAATAAAGCTGCCAGTTAGAAGCA

(fig.1A-suite 8)

10/35

FIG 1B

AGTCGCTCTGCGGAGAGGCTGGCAGATTGAGCCCTGGGAGGTTCTCTCCAGCACTAGCAG
GTAGAGCCTGGGTGTTCCCTGCTAGACTCTCACCAGCACTTGGCCGGTGCTGGGCAGAGT
GGCTCCACGCTTGCTTGCTTAAAGACCTCTTCAATAAAGCTGCCATTTAGAAGTAAGCTA
GTGTGTGTTCCCATCTCTCTAGTGGCCGCTGGTCAACTCGGTACTCGGTAATAAAAAG
ACCCTGGTCTGTTAGGACCTGGTCTGTTAGGACCTTTCTGCTTTGGGAAACCGAAGCA
GGAAAATCCCTAGCAGATTGGCGCCCGAACAGGACTTGAAGGAGAGTGAGAGACTCCTG
AGTACGGCTGAGTGAAGGCAGTAAGGGCGGCAGGAACCAACCAGCAGGAGTGCTCCTAG
AAAGGCGCGGGTCCGTACAGACGGCGTGAGGAGCGGGGAGAGAAGAGGCCCTCCTGGTTG
CAGGTAAGTGCAACACAAAAAGGAAATAGCTGTCTTTATCCAGGAAGGATAATAAGAT
GAGDMETGLYALAARGASNSERVALLEUSERGLYLYSLYSALAASPGLEULEGLU
AGAGTGGGAGATGGCGCGGAGAACTCCGTCTGTGTCAGGGAAGAAAGCAGATGAATTAGA
LYSILEARGLEUARGPROGLYGLYLYSLYSLYSTYRMETLEULYSHISVALVALTRPALA
AAAAATTAGACTACGACCCGGCGGAAAGAAAAAGTACATGTTGAAGCATGTAGTATGGGC
ALAASNGLEULEUASPARGPHEGLYLEUALAGLUSERLEULEUGLUASNLYSGLUGLYCYS
AGCAAATGAATTAGATAGATTTGGATTAGCAGAAAGCCTGTTGGAGAACAAAGAAGGATG
GLNLYSILELEUSERVALLLEUALAPROLEUVALPROTHRGLYSERGLUASNLEULYSER
TCAAAAAATACTTTCCGTCTTAGCTCCATTAGTGCCAACAGGCTCAGAAAATTTAAAAAG
LEUTYRASNTHRYVALCYSVALILETRPCYSILEHISALAGLUGLULYSVALLYSHISTHR
CCTTTATAATACTGTCTGCGTCATCTGGTGCATTACGCAGAGAGAGAAAGTGAAACACAC
GLUGLUALALYSGLNILEVALGLNARGHISLEUVALMETGLUTHRGLYTHRALAGLUTHR
TGAGGAAGCAAAACAGATAGTGCAGAGACACCTAGTGATGGAAACAGGAACAGCAGAAAC
METPROLYSTHRSERARGPROTHRALAPROPHE SERGLYARGGLYGLYASNTYRPROVAL
TATGCCAAAAACAAGTAGACCAACAGCACCATTAGCGGCAGAGGAGGAAATTACCCAGT
GLNGLNILEGLYGLYASNTYRTHRHISLEUPROLEUSERPROARGTHRLEUASNALATRP
ACAACAAATAGGTGGTAACTATACCCACCTACCATTAAGCCCGAGAACATTAAATGCCTG
VALLYSLEULEGLUGLULYSLYSPHEGLYALAGLUVALVALSERGLYPHEGLNALALEU
GGTAAATTAATAGAGGAGAAGAAATTTGGAGCAGAAGTAGTGTCAGGATTTACGGCACT
SERGLUGLYCYSLEUPROTYRASPILEASNGLNMETLEUASNCYSVALGLYASPHISGLN
GTCAGAAGGCTGCCTCCCTATGACATTAATCAGATGTTAAATTGTGTGGGAGACCATCA
ALAALAMETGLNILEILEARGASPILEILEASNGLUGLUALAALAASPTRPASPLEUGLN
AGCGGCTATGCAGATCATCAGAGATATTATAAATGAGGAGGCTGCAGATTGGGACTTGCA
HISPROGLNGLNALAPROGLNGLNGLYGLNLEUARGGLUPROSERGLYSERASPILEALA
GCACCCACAACAAGCTCCACAACAAGGACAGCTTAGGGAGCCGTCAGGATCAGATATTGC
GLYTHRTHRSERTHRYVALGLUGLUGLNILEGLNTRPHETTYRARGGLNGLNASNPROILE
AGGAACAACAGTACAGTAGAAGAACAATCCAGTGGATGTACAGACAACAGAACCCCAT

FIG. 1B-

11/35

PROVALGLYASNILETYRARGARGTRPILEGLNLEUGLYLEUGLNLYSCYSVALARGMET
 ACCAGTAGGCAACATTTACAGGAGATGGATCCAACTGGGGTTGCAAAAATGTGTCAGAAT
 TYRASNPOTHRASNILELEUASPVALLYSLNGLYPROLYSGLUPROPHEGLNSERTYR
 GTATAACCCAAACAACATTCTAGATGTAAACAAGGGCCAAAAGAGCCATTTAGAGCTA
 1400
 VALASPARGPHEITYRLYSSERLEUARGALAGLUGLNTHRASPPROALAVALLYASNTRP
 TGTAGACAGGTTCTACAAAAGTTTAAGAGCAGAACAAACAGATCCAGCACTAAAGAATTG
 1500
 METTHRGLNTHREULEUILEGLNASNALAASNPROASPCYSLYSLEUVALLEULYSGLY
 GATGACTCAAACACTGCTGATTCAAAATGCTAACCAGATTGCAAGCTAGTGCTGAAGGG
 LEUGLYTHRASNPOTHRLEUGLUGLUMETLEUTHRALACYSGLNGLYVALGLYGLYPRO
 GCTGGGTACGAATCCCAACCTAGAAGAAATGCTGACGGCCTGTCAAGGAGTAGGGGGGCC
 1600
 GLYGLNLYSALAARGLEUMETALAGLUALALEULYSGLUALALEUALPROALAPROILE
 AGGACAGAAGGCTAGATTAATGGCAGAAGCCCTGAAAGAGGCCCTCGCACCAGGCCCAAT
 POLVALLEUGLULEUTR
 PROPHEALALAALAGLNGLNLYSGLYPROARGLYSPROILELYSCYSTRPASNCYSGLY
 CCCTTTTGCAGCAGCCCAACAGAAGGGACCAAGAAAGCCAATTAAGTGTGGAAATGTGG
 1700
 GLUGLYARGTHREUCYSLYSALAMETGLNSERPROLYSLYSTHRLYMETLEUGLUMET
 LYSGLUGLYHISSEALAAARGGLNLYSARGALAPROARGARGGLNGLYCYSTRPLYSCYS
 GAAGGAAGGACACTCTGCAAGGCAATGCAGAGCCCCAAGAAGACAGGATGCTGGAATG
 1800
 TRPLYASNGLYPROCYSTYRGLYGLNMETPROLYSGLNTHRGLYGLYPHEPHEARGPRO
 GLYLYSMETASPHISVALMETALALYSCYSPROASNARGGLNALAGLYPHELEUGLYLEU
 TGGAAAAATGGACATGTTATGGCCAAATGCCCAACAGACAGGCGGGTTTTTAGGCCT
 TRPPROLEUGLYLYSGLUALAPROGLNPHEPROHISGLYSERSEALASERGLYALAASP
 GLYPROTRPGLYLYSLSYSPROARGASNPHEPROMETALAGLNVALHISGLNGLYLEUTHR
 TGGCCCTTGGGGAAAGAAGCCCCGAATTTCCCATGGCTCAAGTGCTAGGGGCTGAC
 1900
 ALAASNCYSERPRODARGARGTHRSERCYSGLYSERALALYSGLULEUHSALALEUGLY
 PROTHRALAPROPROGLUGLUPROALAVALASPLEULEULYSASNTYRMETHISLEUGLY
 GCCAACTGCTCCCCAGAAGAACCAGCTGTGGATCTGCTAAAGAACTACATGCACTTGGG
 GLNALAALAGLUARGLYSGLNARGGLUALALEUGLNGLYGLYASPARGGLYPHEALALA
 LYSGLNGLNARGGLUSERARGGLYLYSPROTYRLYSGLUVALTHRGLUASPLEULEUHS
 CAAGCAGCAGAGAGAAAGCAGAGGGAAGCCTTACAAGGAGGTGACAGAGGATTTGCTGCA
 2000
 PROGLNPHESEERLEUTRARGARGPROVALVALTHRALAHISILEGLUGLYGLNPROVAL
 LEUASNSERLEUPHEGLYGLYASPLN
 CCTCAATTCTCTCTTTGGAGGAGACCAGTAGTCACTGCTCATATTGAAGGACAGCCTGTA
 2100
 GLUVALLEULEUASPTHRLYALAASPASPSEERILEVALTHRGLYILEGLULEUGLYPRO
 GAAGTATTATTAGATACAGGGGCTGATGATTCTATTGTAACAGGAATAGAGTTAGGTCCA
 HISTYRTHRPROLYSILEVALGLYGLYILEGLYGLYPHEILEASNTHRLYSGLUTYRLYS
 CATTATACCCAAAAATAGTAGGAGGAATAGGAGGTTTTATTAATACTAAAGAATACAAA
 2200
 ASNYALGLUILEGLUVALLEUGLYLYSARGILELYSGLYTHRILEMETTHRGLYASPTH
 AATGTAGAAATAGAAGTTTTAGGCAAAAGGATTAAGGGACAATCATGACAGGGGACACC
 PROILEASNILEPHEGLYARGASNLEULEUTHRALALEUGLYMETSERLEUASNLEUPRO
 CCGATTAACATTTTGGTAGAAATTTACTAACAGCTCTGGGGATGCTCTAAATCTTCCC
 2300
 ILEALALYSVALGLUPROVALLYSERPROLEULYSPROGLYLYSASPGLYPROLYSLEU
 ATAGCTAAGGTAGAGCCTGTAAAGTCGCCCTTAAGCCAGGAAAGGATGGACCAAAATTG
 2400
 LYSGLNTRPPROLEUSERLYSGLULYSILEVALALEUARGGLUILECYSGULYSMET
 AAGCAGTGGCCATTATCAAAAGAAAAGATAGTTGCATTAAGAGAAATCTGTGAAAAGATG

(fig. 1B-suite 1)

12/35

GLULYSASPGLYGLNLEUGLUGLUALAPROPROTHRASNPROTYRASNTHRPROTHRPHE
 GAAAAAGATGGTCAGTTGGAGGAAGCTCCCCCGACCAATCCATATAACACCCCCACATT
 2500
 ALAILELYSLYSLYSASPLYASNLSTRPARGMETLEUILEASPPHEARGGLULEUASN
 GCTATAAAGAAAAAGGATAAAAAACAAATGGAGAATGCTGATAGATTTAGGGAACTAAAT
 ARGVALTHRGLNASPPHETHRGLUYALGLNLEUGLYILEPROHISPROALAGLYLEUAL
 AGGGTCACTCAAGACTTTACGGAAGTCCAATTAGGAATACCACACCTGCGAGGACTACCA
 2600
 LYSARGLYSARGILETHRYVALLEUASPILEGLYASPALATYRPHESERILEPROLEUASP
 AAAAGGAAAAGGATTACGTAAGTATAGGTGACGCATATTTCTCTATACCTCTAGAT
 2700
 GLUGLUPHEARGGLNTRYRTHRALAPHETHRLEUPROSERVALASNASNALAGLUPROGLY
 GAAGAATTTAGGCAGTACACTGCCTTTACTTTACCATCAGTAAATAATGCAGAGCCAGGA
 LYSARGTYRILETYRLYSVALLEUPROGLNGLYTRPLYSGLYSERPROALAILEPHEGLN
 AAACGATACATTTATAAGGTTCTGCCTCAGGATGGAAGGGGTCACCAGCCATCTTCCAA
 2800
 TYRTHRMETARGHISVALLEUGLUPROPHEARGLYSALAASNPROASPVALTHRLEUVAL
 TACACTATGAGACATGTGCTAGAACCCTCAGGAAGGCAATCCAGATGTGACCTTAGTC
 GLNTRYMETASPPASPILELEUILEALASERASPARGTHRASPLEUGLUHISASPARGVAL
 CAGTATATGGATGACATCTTAATAGCTAGTGACAGGACAGACCTGGAACATGACAGGGTA
 2900
 VALLEUGLNLLEULYSGLULEULEUASNSERILEGLYPHESERPROGLUGLULYSPHE
 GTTTTACAGTTAAAGAACTCTTAATAGCATAGGGTTTTTCATCCCCAGAGAGAAATTC
 3000
 GLNLYSASPPROPHEGLNTRPMETGLYTYRGLULEUTRPPROTHRLYSTRPLYSLEU
 CAAAAAGATCCCCCATTTCAATGGATGGGTACGAATTGTGGCCGACAAAATGGAAGTTG
 GLNLYSILEGLULEUPROGLNARGGLUTHRTRPTHRVALASNASPILEGLNLYSLEUVAL
 CAAAAGATAGAGTTGCCACAAAGAGAGACCTGGACAGTGAATGATATACAGAAGTTAGTA
 3100
 GLYVALLEUASNTRPALAALAGLNTLETYRPROGLYILELYSTHRLYSHISLEUCYSARG
 GGAGTATTAATTTGGGCAGCTCAAATTTATCCAGGTATAAAAACCAAACATCTCTGTAGG
 LEUILEARGGLYLYSMETTHRLEUTHRGLUGLUALGLNTRPTHRGLUMETALAGLUALA
 TTAATTAGAGGAAAAATGACTCTAACAGAGGAAGTTCAGTGGACTGAGATGGCAGAAGCA
 3200
 GLUTYRGLUGLUASNLYSILEILEUSERGLNGLUGLNGLYCYSTYRTRYRGLNGLU
 GAATATGAGGAAAATAAATAATTCTCAGTCAGGAACAAGAAGGATGTTATTACCAAGAA
 3300
 SERLYSPROLEUGLUALATHRYALILELYSSERGLNASPASNGLNTRPSERTYRLYSILE
 AGCAAGCCATTAGAAGCCACGGTGATAAAGAGTCAGGACAATCAGTGGTCTTATAAAAT
 HISGLNGLUASPLYSILELEULYSVALGLYLYSPHEALALYSILELYSASNTHRHISTHR
 CACCAAGAAGACAAAATACTGAAAGTAGGAAAATTTGCAAAGATAAAGAAATACACATACC
 3400
 ASNGLYVALARGLEULEUALAHISVALILEGLNLYSILEGLYLYSGLUALAILEVALILE
 AATGGAGTTAGACTATTAGCACATGTAATACAGAAAATAGGAAAGGAAGCAATAGTGATC
 TRPGLYGLNVALPROLYSPHEHISLEUPROYALGLULYSASPYALTRPGLUGLNTRPTRP
 TGGGGACAGGTCCCAAAATTCACCTTACCAGTTGAGAAGGATGTATGGGAACAGTGGTGG
 3500
 THRASPTYRTRPGLNVALTHRTRPILEPROGLUTRPAASPHEILESERTHRPROPROLEU
 ACAGACTATTGGCAGGTAACCTGGATACCGGAATGGGATTTCTCTCAACACCACCATTA
 3600
 VALARGLEUVALPHEASNLEUVALLYSASPPROILEGLUGLYGLUGLUTHRTRYRTRYRVAL
 GTAAGATTAGTCTTCAATCTAGTGAAGGACCTATAGAGGGAGAAGAAACCTATTATGTA
 ASPGLYSERCYSERLYSGLNSERLYSGLUGLYLYSALAGLYTYRILETHRASPARGGLY
 GATGGATCATGTAGTAAACAGTCAAAAGAAGGAAAAGCAGGATATATCACAGACAGGGGG

(fig. 1B-suite 2)

13/35

3700
 LYSASPLYSVALLYSVALLEUGLUGLNTHRTHRASNGLNGLNALAGLULEUGLUALAPHE
 AAAGACAAGGTAAAAGTGTAGAACAGACTACTAATCAACAAGCAGAAATTGGAAGCATT
 LEUMETALALEUTHRASPSERGLYPROLYSALAASNILEILEVALASPSERGLNTRYVAL
 CTCATGGCATTGACAGACTCAGGCCAAAGGCAAATATTATAGTAGACTCACAATATGTT
 3800
 METGLYILEILETHRGLYCYSPTHRLUSERGLUSERARGLEUVALASNGLNILEILE
 ATGGGAATAATAACAGGATGCCCTACAGAATCAGAGAGCAGGCTAGTTAACCAATAATA
 3900
 GLUGLUMETILELYSLYSTRGLUILETYRVALALATRPVALPROALAHISLYSGLYILE
 GAAGAAATGATCAAAAAGACAGAAATTTATGTGGCATGGGTACCAGCACACAAGGTATA
 GLYGLYASNGLNGLUILEASPHISLEUVALSERGLNGLYILEARGGLNVALLEUPHELEU
 GGAGGAAACCAAGAAATAGACCACCTAGTTAGTCAAGGGATTAGACAAGTTCCTTCTTG
 4000
 GLULYSILEGLUPROALAGLNGLUGLUHISSERLYSTYRHISSEASNILELYSGLULEU
 GAAAGATAGAGCCAGCACAAGAAGAACATAGTAAATACCATAGTAACATAAAGAATTG
 VALPHELYSPHEGLYLEUPROARGLEUVALALALYSGLNILEVALASPTHRCYSASPLYS
 GTATTCAAATTTGGATTACCCAGACTAGTGGCCAAACAGATAGTAGACACATGTGATAAA
 4100
 CYSHISGLNLYSGLYGLUALAILEHISGLYGLNVALASNSERASPLEUGLYTHRTRPGLN
 TGTCAATCAAAAAGGAGAAGCTATACATGGGCAGGTAAATTCAGACCTAGGACTTGGCAA
 4200
 METASPCYSTHRHISLEUGLUGLYLYSILEVALILEVALALAVALHISVALALASERGLY
 ATGGATTGTACCATCTAGAGGGAAAAATAGTCATAGTTGCAGTACATGTAGCTAGTGA
 PHEILEGLUALAGLUALILEPROGLNGLUTHRGLYARGGLNTHRALALEUPHELEULEU
 TTCATAGAAGCAGAAGTAATCCACAAGAACAGGAAGACAGACAGCACTATTTCTGTTA
 4300
 LYSLEUALASERARGTRPPIOLETHRHISLEUHISTRASPNGLYALAAASNPHLEALA
 AAATTGGCAAGCAGATGGCCTATTACACATCTGCACACAGATAATGGTGCTAACTTTGCT
 SERGLNGLUVALLYSMETVALALATRPTRPALAGLYILEGLUHISTRHPHEGLYVALPRO
 TCGCAAGAAGTAAAGATGGTTGCATGGTGGGCAGGGATAGAGCACACCTTTGGGGTACCA
 4400
 TYRASNPGLNSERGLNGLYVALVALGLUALAMETASNHISHISLEULYSASNGLNILE
 TACAATCCACAGAGTCAGGGAGTAGTGAAGCAATGAATCACCACCTGAAAAATCAATA
 4500
 ASPARGILEARGGLUGLNALAASNSEVALGLUTHRILEVALLEUMETALAVALHISCYC
 GATAGAATCAGGGAACAAGCAAATTCAGTAGAAACCATAGTATTAATGGCAGTTCATTGC
 METASNPHELYSARGARGGLYGLYILEGLYASPMETTHRPROALAGLUARGLEULEASN
 ATGAATTTTAAAAGAAGGGGAGGAATAGGGGATATGACTCCAGCAGAAAGATTAATTAAC
 4600
 METILETHRTHRGLUGLNGLUILEGLNPHEGLNGLNSERLYSASNSERLYSPHELYSASN
 ATGATCACTACAGAACAAGAAATACAATTTCAACAATCAAAAACTCAAAATTTAAAAAT
 PHEARGVALTYRTRYRARGGLUGLYARGASPGLNLEUTRPLYSGLYPROGLYGLULEULEU
 TTTGGGTCTATTACAGAGAAGGCAGAGATCAGCTGTGAAGGGACCCGGTGAGCTATTG
 4700
 TRPLYSGLYGLUGLYALAVALEULEULYSVALGLYTHRASPIELYSVALVALPROARG
 TGAAAGGGGAAGGAGCAGTCATCTTAAAGGTAGGAACAGACATTAAGGTAGTACCCAGG
 4800
 ARGLYSALALYSILEILELYSASPTYRGLYGLYGLYLYSGLUMETASPSERSERSERHIS
 QMETGLUGLUGLULYSARGTRPILEVALVALPROTHR
 AGAAAGGCTAAAATTATCAAAGATTATGGAGGAGGAAAAGAGATGGATAGTAGTTCCAC
 METGLUASPTHRLYGLUALAARGGLUVALALA
 TRPARGILEPROGLUARGLEUGLUARGTRPHISSERLEULELYSTYRLEULYSTYRLYS
 ATGGAGGATACCGGAGAGGCTAGAGAGGTGGCATAGCCTCATAAAATATTGAAATATAA
 4900

(fig. 1B-suite 3)

14/35

THRLYSASPLEUGLNLYSALACYSTYRYALPRODHISHISLYSYALGLYTRPALATRPTRP
 AACTAAAGATCTACAAAAGGCTTGCTATGTGCCCATCATAAGGTGGATGGGCATGGTG
 THRCYSSERARGVALILEPHEPROLEUGLNGLYSERHISLEUGLUVALGLNGLYTYR
 GACCTGCAGCAGAGTAATCTTCCACTACAGGAAGGAAGCCATTAGAGTACAAGGTA
 5000
 TRPASNLEUTHRPROGLUARGGLYTRPLEUSERTHRTYRALAVALARGILETHRTRPTYR
 TTGGAATTTGACACCAGAAAGAGGGTGGCTCAGTACTTATGCAGTGAGGATAACCTGGTA
 5100
 SERLYSASPHEPTRPHRASPVALTHRPROGLUTYRALAASPILLEULEUHISSERTHR
 CTCAAAGGACTTTTGGACAGATGTAACACCAGAATATGCAGATATTTTACTGCATAGCAC
 TYRPHPROCYSPHETHRALAGLYGLUVALARGARGALALEARGGLYGLUARGLEULEU
 TTATTTCCCTTGCTTTACAGCGGGAGAAAGTGAAGGGCCATCAGGGGAGAAGGACTGCT
 5200
 SERCYSCYSARGPHEPRDARGALAHISLYSHISGLNVALPROSERLEUGLNTYRLEUALA
 GTCTTGCTGCAGGTCCCAGAGCTCATAAGCACCAGGTACCAAGTCTACAGTACTTAGC
 LEUARGVALYALSERHISVALARGSERGLNGLYGLUASNPROTHRTRPLYSGLNTRPARG
 XMETSERASPPROARGGLUARGILEPROPROGLYASNSEGLYGLU
 ACTGAGAGTAGTAAGTCATGTCAGATCCCAGGGAGAGAATCCCACCTGGAACACTGGAG
 5300
 ARGASPASNARGARGSERLEUARGVALALALYSGLNASNSERARGGLYASPLYSGLNARG
 GLUTHRILEGLYGLUALAPHEGLUTRPLEUASNARGTHRVALGLUGLULEASNARGGLU
 AAGAGACAATAGGAGAAGCCTTCGAGTGGCTAAACAGAACAGTAGAGGAGATAACACAGAG
 5400
 GLYGLYLYSPROPROTHRGLUGLYALAAASNPEPROGLYLEUALALYSVALLEUGLYILE
 ALAVALASNHISLEUPROARGGLULEULEPHEGLNVALTRPGLNARGSERTRPGLUTYR
 AGGCGGTAAACCACCTACCGAGGGAGCTAATTTCCAGGTTTGGCAAAGGTCTTGGGAAT
 LEUALA
 TRPHISASPLUGLNGLYMETSERGLNSERTYRTHRLYSTYRARGTYRLEUCYSLEUILE
 ACTGGCATGATGAACAAGGCATGTCACAAAGCTATACAAAATACAGATACTTGCTTTAA
 5500
 GLNLYSALALEUPHEMETHISCYSLYSGLYCYSGCYSLYGLYGLUGLYHISGLY
 TACAAAAGGCTTTATTTATGCATTGCAAGAAAGGCTGTAGATGTCTAGGGGAAGGACACG
 ALAGLYGLYTRPARGPROGLYPROPROPROPROPROGLYLEUALA R METGLU
 GGGCAGGGGGATGGAGACCAGGACCTCCTCCTCCCCCTCCAGGACTAGCATAAATGG
 5600
 GLUARGPROPROGLUASNGLUGLYPROGLNARGGLUPROTRPASPGLUTRPVALVALGLU
 AAGAAAGACCTCCAGAAAATGAAGGCCACAAAGGGAACCATGGGATGAGTGGGTAGTGG
 5700
 VALLEULYSGLULEULYSGLUGLUALALEULYSHISPHEASPPROARGLEULEUTHRALA
 AAGTTCTGAAAGAACTGAAAGAAGAAGCTTTAAAGCATTGTGATCCTCGGCTTCTAACCG
 TAT1 METGLUTHRPROLEUARGGLUGLNGLUASNSER
 LEUGLYASNHISILETYRASNARGHISGLYASPTHREUGLUGLYALAGLYGLULEUILE
 CACTTGGTAATCATATCTATAATAGACATGGAGACACCCTTGAGGGAGCAGGAGAACTCA
 5800
 LEUGLUSERSERASNGLUARGSERSESTYRILESERGLUALAALAALAALAILEPROGLU
 ARGILELEUGLNARGALALEUPHEILEHISPHEARGSERGLYCYSSERHISERARGILE
 TTAGAATCCTCCAAGAGCGCTCTTCATACATTTGAGAAGCGGCTGCAGCCATTCCAGAA
 SERALAASNLEUGLYGLUGLULEUSERGLNLEUTYRARGPROLEUGLUALACYSTYR
 GLYGLNPROGLYGLYGLYASNPROLEUSERTHRILEPROPROSERARGSERMETLEU
 TCGGCCAACCTGGGGGAGGAAATCCTCTCTCACTATACCGCCCTCTAGAAGCATGCTAT
 5900
 ASNTHRCYSTYRCYSLYSGLYSCYSTYRHSYSGLYNPNHECYSPELEULYSLSGLY
 AACACATGCTATTGCAAAAAGTGTGCTACCATGCCAGTTTGTCTTTCTTAAAAAGGGC
 6000
 LEUGLYILESESTYRGLULYSSERHISARGARGARGARGTHRPROLYSLYSALALYSALA
 ARTMETARGSERHISTHRGLYGLUGLUGLULEUARGARGARGLEUARGLEU

(fig.1B-suite 4)

15/35

TTGGCGATAAGTTATGAGAAGT CACACAGGAGAAGAAGAACTCCGAAGAAGGCTAAGGCT
 ASNTHRSERSEALASERASNGLU
 ILEHISLEULEUHI SGLNTHRSERLYSTYRGLYLEUSERTRPLYSSERALAALATYRARG
 ENV METGLCYCYSLEUGLYASNGLNLEULEULEALA
 AATACATCTTCTGCATCAAACGAGTAAGTATGGGTGTCTTGCAAATCAGCTGCTTATCG
 HISLEULEU
 ILECYSSERLYSCYSLEUTRPILEILECYSILEGLNTRYVALTHRVALPHETRYGLYVAL
 CCATCTGCTCTAAGTGTCTATGGATTATTTGTATTCAATATGTCACAGCTTTTATGGTG
 PROALATRPARGASNALATHRILEPROLEUPHECYALATHRLYASNARGASPTHTRP
 TACCAGCTTGGAGGAATCGGACAATCCCTCTTCTGTGCAACCAAGAATAGGGATACTT
 GLYTHRTHRGLNLCYSLEUPROASPASNASPASTYRSEGLULEUALALEUASNVALTHR
 GGGGAACAACCTCAGTGCCCTACCAGATAATGATGATTATTCAGAAATGGCCCTTAATGTTA
 GLUSERPHEASPALATRPGLUASNTHRVALTHRGLUGLHALALEGLUASPYALTRPGLN
 CAGAAAGCTTTGATGCTTGGGAGAATACAGTCACAGAACAGGCAATAGAGGACGTATGGC
 LEUPHEGLUTHRSERILELYSPROCYSVALLYSLEUSERPROLEUCYSILETHRMETARG
 AACTCTTTGAGACCTCAATAAAGCCTTGTGTAAAATTATCCCATTTATGCATTACTATGA
 CYSASNLYSSERGLUTHRASPLYSTRPGLYLEUTHRLYSSERSERTHRTHRTHRALASER
 GATGCAATAAAGTGAGACAGATAAATGGGGATTGACAAAATCATCAACAACAACAGCAT
 THRTHRTHRTHRTHRTHRALALYSSEVALGLUTHRARGASPILEVALASNGLUTHRSER
 CAACAACAACAACAACAACAGCAAAATCAGTAGAGACAAGAGACATAGTCAATGAGACTA
 PROCYSVALVALHISASPASNCYSTHRGLYLEUGLUGLGLUPROMETILESERCYSLYS
 GTCCTTGTGTAGTTCTGATAATTGCACAGGCTTGGAAACAAGACCAATGATAAGCTGTA
 PHEASNMETHRGLYLEULYSARGASPLYSLYSLYSLYGLUTYRASNGLUTHRTRPTYRSE
 AATTCAACATGACAGGGTTAAAAAGAGACAAGAAAAGGAGTACAATGAAACTTGGTACT
 ALAASPLEUVALCYSGLUGLNGLYASNSETHRGLYASNGLUSERARGCYSTYRMETASN
 CTGCAGATCTGGTTTGTGAACAAGGAATAGCACTGGTAATGAAAGTAGATGTTACATGA
 HISCYASNTHRSERYALILEGLNGLUCYSCYASPLYASPTYRTRPASPALATLEARG
 ATCACTGTAATACTTCTGTTATCCAAGAGTGTGTGACAAGATTATTGGGATGCTATTA
 CYSARGTYRCYSALAPROPROGLYTYRALALEULEUARGCYASNASPTHRASNTYRSE
 GATGTAGATATGTGCACCTCCAGTTATGCTTTGCTTAGATGTAATGACACAAATATT
 GLYPHEMETPROASNLCYSERLYSVALVALVALSERSERCYSTHRARGHETMETGLUTHR
 CAGGCTTTATGCTAAGTGTCTAAGGTAGTGGTCTTCTCATGCACAAGGATGATGGAGA
 GLNTHRSERTHRTRPPHEARGPHEASNGLYTHRARGALAGLUASHARGTHRTYRILETYR
 CACAGACTTCTACTTGGTTTCGGTTTAAATGGAAGTACAGCAGAAAAAGAACCTATATTT
 TRPHISGLYARGASPNARGTHRILEILESERLEUASNLVSHISTYRASNLEUTHRMET
 ACTGGCATGGTAGAGATAATAGGACTATAATTAGTCTAAATAAGCATTATAATCTAACA
 LYSYSGARGARGPROGLYASNLYSTHRVALLEUPROVALTHRILEMETSERALALEUVAL
 TGAATGTAGAAGACCAGGAAATAAGACAGTTTACCAGTCACCATATGCTGCAATTGG
 PHEHISSEGLNPROVALASNGLUARGPROLYSGLNALATRPCYSARGPHEGLYGLYASN
 TRPLYSGLUALALELYSGLUVALLYSGLNTHRILEVALLYSHISPROARGTYRTHRGLY
 TTTTCCACTCACACCAGTCAATGAGAGGCCAAGCAGGCATGGTGTAGGTTTGGAGGAA
 THRASNANTHRASPLYSILEASNLEUTHRALAPROARGGLYGLYASPPROGLUVALTHR
 GAACTAACAATACTGATAAATCAATTTGACGGCTCCTAGAGGAGGAGATCCGGAAGTTA

(fig.1B-suite 5)

16/35

PHENETTRPTHRASNCSARGGLYLUPHELEUTYRCYSLYSMETASNTRPPHELEUASN
 CCTTCATGTGGACAAATTGCAGAGGAGAGTTTCTCTACTGTAAAATGAATTGGTTTCTAA
 7300
 TRPVALLUASPARGSERLEUTHRTHRGHLYSPROLYSGLUARGHISLYSARGASNTYR
 ATTGGGTAGAAGATAGGAGTCTAACTACCCAGAAGCCAAAGGAACGGCATAAAGGAATT
 VALPROCYSHISILEARGGLNILEILEASNTHRTRPHISLYSVALGLYLYSASNVALTYR
 ACGTACCATGTATATTAGACAAATAATCAACACTTGGCATAAAGTAGGCAAAAATGTTT
 7400
 LEUPROPROARGGLUGLYASPLEUTHRCYSASNSETRHRVALTHRSELEULEALAASN
 ATTTGCTCCAAGAGAGGGAGACCTCACGTGTAACCTCCACAGTGACCACTCATAGCAA
 7500
 ILEASNTRPTHRASPGLYASNGLNTHRSERILETHRMETSERALAGLUVALALAGLULEU
 ACATAAATTGGACTGATGGAACCAAACTAGTATCACCATGAGTGCAGAGGTGGCAGAAC
 TYRARGLEUGLULEUGLYASPTYRLYSLEUVALGLUILETHRPROILEGLYLEUALAPRO
 TGTATCGATTGGAATTGGGAGATTATAAATTAGTAGAAATCACTCCAATTGGCTTGGCCC
 7600
 THRASNVALLYSARGTYRTHRTHRGLYGLYTHRSEARGASNLYSARGGLYVALPHEVAL
 CCACAAATGTGAAGAGGTACACTACTGGTGGCACCTCAAGAAATAAAGAGGGGTCTTTG
 LEUGLYPHELEUGLYPHELEUALATHRALAGLYSERALAMETGLYALAALASERLEUTHR
 TGCTAGGGTCTTGGGTTTCTCGCAACGGCAGTTTCTGCAATGGCGCGGCGTCTGTA
 7700
 VALTHRALAGLNSERARGTHRLEULEUALAGLYILEVALGLNGLNGLNGLNLEULEU
 CCGTGACCGCTCAGTCCCGGACTTTATTGGCTGGGATAGTGACGCAACAGCAACAGCTGT
 7800
 ASPVALVALLYSARGGLNGLNGLULEULEUARGLEUTHRVALTRPGLYTHRLYSASNLEU
 TGGACGTGGTCAAGAGACAACAAGAATTGTTGGGACTGACCGCTGGGGAACAAGAACC
 GLNTHRARGVALSERALAILEGLULYSTYRLEULYSASPOLNALAGLNLEUASNALATRP
 TCCAGACTAGGGTCTCTGCCATCGAGAAGTACTTAAAGGACAGCGGCAGCTAAATGCTT
 7900
 GLYCYSALAPHEARGGLNVALCYSHISTHRTHRVALPROTRPPROASNALASERLEUTHR
 GGGGATGTGGGTTAGACAAGTCTGTCACTACTGTACCATGGCCAAATGCAAGTCTAA
 PROASPTRPASNASNGLUTHRTRPGLNGLUTRPGUARGLYSVALASPPHELEUGLUALA
 CACCAGATTGGAACAATGAGACTTGGCAAGAGTGGGAGCGGAAGGTTGACTTCTTGGAGG
 8000
 ASNILETHRALALEULEUGLUAGLNIILEGLNGLNGLULYSASNMETTYRGLULEU
 CAAATATAACGGCTCTCTAGAAGAGGCACAAATTCAACAAGAGAAGACATGTATGAAT
 8100
 GLNLYSLEUASNSETRPASPVALPHEGLYASNTRPPHEASPLEUTHRSETRPIELYS
 TACAAAAGTTGAATAGCTGGGATGTGTTGGCAATTGGTTTGACCTTACTTCTTGGATAA
 TYRILEGLNTYRGLYILETYRILEILEVALGLYVALILELEULEUARGILEVALILETYR
 AGTATATACAATATGGAATTTATATAATTGTAGGAGTAATACTGTTAAGAATAGTGATCT
 8200
 ILEVALGLNMETLEUALAARGLEUARGGLNGLYTYRARGPROVALPHESESRERPROPRO
 ATATAGTACAAATGCTAGCTAGGTTAAGACAGGGGTATAGGCCAGTGTTCTCTCCCCAC
 TAT2ARGPROILEPROASNARGILEARGLEUCYSCLNPROLYSLYSALA
 ART2VALASPPROTYPROTTHRGLYSERGLYSERALAASNGLNARGAGGLN
 SERTYRPHGLN***THRHISTHRGLNGLNASPPROALALEUPROTHRLYSGULGLYLYS
 CCTCTATTTCAGTAGACCCATACCCAAGGATCCGGCTCTGCCAACCAAGAAGGCA
 8300
 LYSLYSGLUTHRVALGLUALAALAYALATHRALAPROGLYLEUGLYARGTAT(fin)
 LYSARGARGARGTRPARGGGLNARGTRPGLNGLNLEULEUALALEUALAASPARGILETYR
 LYSGLYASPGLYGLYGLYSERGLYGLYASNSESRSETRPPROTTRPGLNILEGLUTYRILE
 AAAAAGGACAGGCTGAGGCAGCGGTGGCAACAGCTCTGGCCTTGGCAGATAGAATATA
 8400

(fig.1B-suite 6)

17/35

SERPHEPROASPPROPROTHRASPTHRPROLEUASPLEUALATLEGLNGLNLEUGLNASN
HISPHLEUILEARGGLNLEUILEARGLEULEUTHRTPLLEUPHESERASNCYSARGTHR
TTCATTTCCTGATCCGCCAACTGATACGCCTCTTGACTTGGCTATTGAGCAACTGCAGAA

LEUALAILEGLUSERILEPROASPPROPROTHRASNILEPROGLUALALEUCYSASPLEU
LEULEUSERARGALATYRGLNILELEUGLNPROILEPHEGLNARGLEUSERALATHRTYR
CCTTGCTATCGAGAGCATACCAGATCCTCCAACCAATATTCCAGAGGCTCTCTGGACCT

8500

F METGLYGLYALA

ARGARGILEARGARGSERPROGLNALA • ART2 (fin)

GLYGLUPHEGLYGLUYALLEUARGLEUGLULEUTHRTYRLEUGLNTYRGLYTRPSERTYR
ACGGAGAATTCGGAGAAGTCCTCAGGCTTGAACCTGACCTACCTACAATATGGGTGGAGCT

ILESERLYSLYSARGSERLYSPROPROGLUILECYASPARGASPSERCYSGLYARGVAL
PHEGLNGLUALAYALGLNALAALAARGASPLEUARGGLNARGLEULEUARGALAARGGLY
ATTCCAAGAAGCGGTCCAAGCCGCCAGAGATCTGCGACAGAGACTCTTGCGGGCGCGTG

8600

GLYARGASNTYRGLYARGLEUPHELYSGLYVALGLUASPGLYSERSERGLNLERLEUGLY
GLULYSLEUTRPGLUALALEUGLNARGGLYGLYARGTRPILELEUALAILEPROARGARG
GGGAGAAATTATGGGAGGCTCTTCAAAGGGGTGGAAGATGGATCCTCGCAATCCCTAGGA

8700

GLYLEUASPLYSGLYLEUSERSERLEUSERCYSGLUGLYGLNLYSTYRASNGLNGLYGLU
ILEARGGLNGLYLEUGLULEUTHRLEULEU •
GGATTAGACAAGGGCTTGAGCTCACTCTTGTGAGGGCCAAAAATACAATCAGGGAGAA

TYRMETASNTHRPROTRPARGASNPRDALAGLUGLUARGLYSLYSLEUPROTYRARGLYS
TACATGAATACTCCATGGAGAAACCCAGCTGAAGAGAGGAAAAATACCATACAGAAAA
8800

GLNASNILEASPAPILEASPGLUGLUASPAASPSPLEUVALGLYILEPROVALGLUALA
CAAAATATAGATGATATAGATGAGGAAGATGATGACTTGCTAGGGATACCAGTTGAGGCC

ARGVALPROLEUARGTHRMETSEYRYSLEUALAILEASPMETSERHISPHILELYS
AGAGTTCCCTAAGAACAATGAGTTACAAATGGCAATAGATATGTCTCATTTTATAAAA
8900

GLULYSGLYGLYLEUGLUGLYILETYRTRYSERALAARGARGHISARGILELEUASPILE
GAAAAGGGGGGACTGGAAGGGATTTATTACAGTGCAAGAAGACATAGAATCTTAGACATA
9000

TYRLEUGLULYSGLUGLUGLYILEILEPROASPTRPGLNILEHISSEYRGLYPROGLYILE
TACTTAGAAAAGGAAGAAGGCATCATACCAGATTGGCAGATACACTCCGGACCAGGAATT

ARGTYRLEULYSMETPHEGLYTRPPLYSLEUILEPROVALASNVALSERASPGLU
AGATACCTAAAGATGTTTGCTGGCTATGGAATTAATCCCTGTAATGTATCAGATGAG
9100

ALAGLNUASPGLUGLUHI STYRLEUYALHISPROALAGLNTHRSERGLNTRPASPASP
GCACAGGAGGATGAGGAGCATTATTAGTGACCCAGCTCAAACCTCCAGTGGGATGAC

PROTRPGLYGLUYALLEUALATRPLYSPEASPPROTHREUALATYRTHRTYRGLUALA
CCTTGGGAGAGGTTCTAGCATGGAAGTTTGATCCAACCTAGCCTACACTATGAGGCA
9200

TYRILEARGTYRPROGLUGLUPHEGLYSEYRYSSEYRGLYUSERGLULYSGLUVALLYS
TATATTAGATACCCAGAAGAGTTTGAAGCAAGTCAGGCCTGTCAGAGAAAGAGGTTAAA
9300

ARGARGLEUALAALAARGGLYLEULEUGLUMETALAASPARGLYSGLUTHRSER
AGAAGGCTAGCCGCAAGAGGCCTTCTTGAATGGCTGACAGGAAGGAACTAGCTGAGAC

AGCAGGGACTTTCACAAGGGGATGTCATGGGGAGGTACTGGGGAGGAGCCGTTGGGAA
9400

CACCCACTTTCTTGATGTATAAATATCACTGCATTTGCTCTGTATTCACTCGCTCTGCG
GAGAGGCTGGCAGATTGAGCCCTGGGAGGTTCTCTCCAGCACTAGCAGGTAGAGCCTGGG
9500

TGTTCCCTGCTAGACTCTCACCAGCACTTGGCCGGTCTGGGCAGAGTGGCTCCAGCCTT
9600

(fig.1B-suite 7)

FIG. 1C

séquence LTR
CIVET
versus
HIV-2 ROD

X	8960	8970	8980	8990	9000	9010
TGGAAGGGATT	TATTACAGT	GCAAGAAGAC	ATAGAATCT	TAGACATATA	CTTAGAAAAGG	
*****	: : : : : :	: : : : : :	: : : : : :	: : : : : :	: : : : : :	: : : : : :
TGGAAGGGATG	TTTTACAGT	GAAAGAAGAC	ATAAAATCT	TAAATATATA	CTTAGAAAAGG	
X	8950	8960	8970	8980	8990	
	9020	9030	9040	9050	9060	
AAGAAGGCATC	ATACCAGATT	GGCAGATAC	ACTCCGGA---	CCAGGAATT	AGATACCTAA	
*****	: : : : : :	: : : : : :	: : : : : :	: : : : : :	: : : : : :	: : : : : :
AAGAAGGGATA	ATTGCAGATT	GGCAGAACT	TACACTCAT	GGGCCAGG	AGTAAGATAC	CCCAA
	9010	9020	9030	9040	9050	
	9080	9090	9100	9110	9120	
AGATGTTTGGCT	GGCTATGGA	AAATTAATCC	TGTAAATGT	ATCAGATG	AGGCACAGG	GAGG
: : : : : :	: : : : : :	: : : : : :	: : : : : :	: : : : : :	: : : : : :	: : : : : :
TGTTCTTTGGGT	GGCTATGGA	AGCTAGTACC	AGTAGATGT	CCCACAAGA	AGGGGAGG	GACA
	9070	9080	9090	9100	9110	
	9140	9150	9160	9170	9180	
ATGAGGAGCATT	ATTTAGTGC	ACCCAGCTC	AAACTTCCC	AGTGGGATG	ACCCCTTGG	GGGAG
: : : : : :	: : : : : :	: : : : : :	: : : : : :	: : : : : :	: : : : : :	: : : : : :
CTGAGACTCACT	GCCTAGTAC	ATCCAGCAC	AAACAAGCA	AGTTTGATG	ACCCGCATG	GGG
	9130	9140	9150	9160	9170	
	9200	9210	9220	9230	9240	
AGGTTCTAGCAT	GGAAGTTTG	ATCCAACTC	TAGCCTAC	ACTTATGAG	GCATATATT	AGAT
: : : : : :	: : : : : :	: : : : : :	: : : : : :	: : : : : :	: : : : : :	: : : : : :
AGACACTAGTCT	GGGAGTTTG	ATCCCTTG	CTGGCTTAT	AGTTACGAG	GCCTTTATT	CGGT
	9190	9200	9210	9220	9230	
	9260	9270	9280	9290	9300	
ACCCAGAAGAGT	TTTGGGAAG	CAAGTCAGG	CCTGTGAG	AGAAAGAGG	TTAAAAGAAG	GGCTAG
*****	: : : : : :	: : : : : :	: : : : : :	: : : : : :	: : : : : :	: : : : : :
ACCCAGAGGAAT	TTTGGGCACA	AGTCAGGCT	GCCAGAGGA	AGAGTGGAAG	GGCGAGACT	GTA
	9250	9260	9270	9280	9290	
	9320	9330	9340	9350		
CCGCAAGAGGC	CTTCTTGAA	ATGGCT-GAC	AGGAAGGAA	ACT-----		
*****	: : : : : :	: : : : : :	: : : : : :	: : : : : :		
AAGCAAGAGGA	ATACCATTT	AGTTAAAG	ACGGAACAG	CTATACTT	GGTCAGGGC	CAGGAA
	9310	9320	9330	9340	9350	

FIG. 1C

19/35

```

          9360      9370      9380      9390
-----AGCTGAGACAGCAGGGACTTTCCACAAGGGGATGTCATG--GGGA
          : : : : : : : : : : : : : : : : : : : : : : : : : : : :
GTAAC TAACAGAAACAGCTGAGACTGCAGGGACTTTCCAGAAGGGGCTGTAACCAAGGGA
          9370      9380      9390      9400      9410

          9400      9410      9420      9430      9440      9450
GGTACTGGGGAGGAGCCGCTTGGGAACACCCACTTTCTTGATGTATAAATATCACTCCAT
: : : : : : : : : : : : : : : : : : : : : : : : : : : :
GGGACATGGGAGGAGCTGGTGGGGAACGCCCTCATATTCTCTGTATAAATATACCCGCTA
          9430      9440      9450      9460      9470

          9460      XX      10      20      30      40
TTCGCTCTGTA--TTCTGGAAGGGATTTATTACAGTGCAAGAAGACATAGAATCTTAGAC
: : : : : : : : : : : : : : : : : : : : : : : : : : : :
GCTTGCATTGTACTTCTGGAAGGGATGTTTACAGTGAAAGAAGACATAAAATCTTAAAT
          9490      XX      10      20      30      40

          50      60      70      80      90
ATATACCTAGAAAAGGAAGAAGGCATCATACCAGATTGGCAGATACACTCCGGA--CCA
: : : : : : : : : : : : : : : : : : : : : : : : : : : :
ATATACCTAGAAAAGGAAGAAGGGATAATTGCAGATTGGCAGAACTACACTCATGGGCCA
          50      60      70      80      90      100

          110      120      130      140      150
GGAATTAGATACCTAAAGATGTTTGGCTGGCTATGGAATTAATCCCTGTAAATGTATCA
: : : : : : : : : : : : : : : : : : : : : : : : : : : :
GGAGTAAGATACCCAATGTTCTTTGGGTGGCTATGGAAGCTAGTACCAGTAGATGTCCCA
          110      120      130      140      150      160

          170      180      190      200      210
GATGAGGCACAGGAGGATGAGGAGCATTATTTAGTGCACCCAGCTCAAACCTCCAGTGG
: : : : : : : : : : : : : : : : : : : : : : : : : : : :
CAAGAAGGGGAGGACACTGAGACTCACTGCTTAGTACATCCAGCACAAACAAGCAAGTTT
          170      180      190      200      210      220

          230      240      250      260      270
GATGACCCCTTGGGGAGAGGTTCTAGCATGGAAGTTTGATCCAACTCTAGCCTACACTTAT
: : : : : : : : : : : : : : : : : : : : : : : : : : : :
GATGACCCGCATGGGGAGACACTAGTCTGGGAGTTTGATCCCTTGCTGGCTTATAGTTAC
          230      240      250      260      270      280

          290      300      310
GAGGCATATATTAGATACCCAGAAGAGTTTGGAAGCA
: : : : : : : : : :
GAGGCTTTTATTCGG
          290

```

(fig.1C-suite 1)

20/35

FIG. 2
 (HIV-2.P
 (versus
 (HIV-1.P

```

.....
              10      20      30      40      50      env4
HIV2-----  ---MMHQQLLIA ILLA-SACLV YCTGVTVVY GVPYHKKATI
              *      *      *      *      *      *
HIV1-----  MRVKEKYQHL WRNGWKWGTM LLGILMCSA TEKLWVTVYY GVPVWKEATT

5 .....
              60      70      80      env5      90      100
HIV2-----  PLFCATNR- -DT- -WG TIQCLPDND YOEITL-NVT EAFDAWNNTV
              ****      **      *      *      *      *
HIV1-----  TLFCASDAKA YDTEVENVWA THACVPTDPN PQEVVLVHVT ENFNHWKNDH

.....
              110      120      env6      130      140      150
HIV2-----  TEQAIEDVWH LFETSIKPCV KLTPLCVAMK ICSSTESSTGN NTTSKSTSTT
              **      *      *      *      *      *
HIV1-----  VEQMHEDIIS LWDQSLKPCV KLTPLCVSLK CTDL----GH ATNTNSSNTN

.....
              160      170      180      190      200
HIV2-----  --TTTPTDQE QEISEDTPCA RADNCSGLGE SETINCQFNM TGLERDKKKQ
              *      *      *
HIV1-----  SSSGEMMHEK GEIK-----HCSFNIS TSIRGKVQKE YAFFYKLDII

.....
              210      220      230      env7      240      250
HIV2-----  Y--NET-WYS KVVCEINNST NQTQCYMNH CSVITESCD KHYWDAIRFR
              *      *      *      *      *      *
HIV1-----  PIDNDTTSYT -----TSC NTSVITQACP KVSFEPIPIH

20 .....
              260      env8      270      280      290      300
HIV2-----  YCAPPGYALL RC-NDT-NYS GFAPNCSKV ASTCTRMHET QTSTWF-GFN
              ****      *      *      *      *      *
HIV1-----  YCAPAGFAIL KCNNKTFNGT GP-----CTNVS TVQCTHGIRP VVSTQLLL-N

.....
              310      320      330      340      350
HIV2-----  GIRAE---H RTYIYWGRD H-RTII-SLN KYYNLSLECK RPGNKTVKQI
              *      *      *      *      *
HIV1-----  GSLAEEEVVI RSNFT---D NAKTIIVQLN QSVE--INCT RPNNNTRKSI

.....
              360      370      env9      380      390      400
HIV2-----  HLMS--GHVF ESHYQPINKR PROANCWFKG -RWKDNQEV KETLAKHPRY
              *      *      *      *      *
HIV1-----  RIQRGPGRAF VTICKIGN-- MRQAHCHISR AKWQAT---L KQIASKLREQ

.....

```

FIG. 2

21/35

```

                                410      ↓ 420  env10  430      440      450
HIV2----- RGTNDTRNIS FAAPGKGSDF EVAYMWTNCR GEFLYCKMTV FLH--WI--
* * * * *
HIV1----- FGNNKT--II FKQSS-GGDP EIVTHSFNCG GEFFYCNSTQ LFNSTWFNST
.....

                                460      ↓ 470  env11  480      490      500
5 HIV2----- EN KTHENYAPCH IKOIINTWHR VGRNVYLPFR EGELSCNSTV
* * * * *
HIV1----- WSTEGSNTE GSDTITLPCR IKQFINHWQE VGRKAMYAPPI SGQIRCSSNI
.....

                                510      520      530      540      550
HIV2----- TSIIANIDWQ NNNQTNITFS AEVAELYRL- ELGDYKLV EITPIGFAPT
* * * * *
10 HIV1----- TGLLLTRDGG NNNNGSEIFR PGGCDHRDNW RSELYKYKVV KIEPLGVAPT
.....

                                env3  560      570      580      590      600
HIV2----- KEKRYSSAHG RHTRGVFVLG --FLGFLATA GSAMGAAS-- LTVSAQSRTL
* * * * *
HIV1----- KAKRR--VVQ. BEKRAVGI-G ALFLCFLGAA GSTNGARSMT LTVQA--RQL
.....

15 .....

                                610      620      630      ↓ 640  env1  650
HIV2----- LAGIVQQQQQ LLDVVKRQQE LLRLTVWGTK NLQARVTAIE KYLODQARLN
* * * * *
HIV1----- LSGIVQQQNN LLRAIEAQQH LLQLTVWGIK QLQARILAVE RYLKDQQLLG
.....

                                660      670      680      690      700
20 HIV2----- SWGCAFRQVC HTTVPW-- VNDSLAPDWD NMTWQEWKQ VRYLEANISK
* * * * *
HIV1----- IWGCSGKLIC TTAVPKNASI SHKSLEQIWN NMTWMEWDRE INNYTSLIHS
.....

                                ↓ 710  env2. 720      730      740      750
HIV2----- SLEQAQIQQE KNMYELOKLN SWDIFGNWFD LTSWVKYIQY GVLIIYAVIA
* * * * *
25 HIV1----- LIEESQNQQE KNEQELLELD KHASLWNNWFN ITNWLWYIKI FIMIVGGGLVG
.....

```

(fig.2 - suite 1)

22/35

```

              760      770      780      790      800
HIV2----- LRIVYVQHM LSRLRKGYP V-FSSPPGYI QQIHINKDRG QPANEETEED
**** *      * * * * *
HIV1----- LRIVFAVLSI VNRVRQGYSP LSFQT-----HLPTPRG PDRPEGIEEE
.....

5              810      820      830      840      850
HIV2----- GGSNGGDRYW PWPIAYIRFL IRQLIRLLT- ----LYSIC RDLLSRFLT
**      **      *      * *
HIV1----- GGERDRDRSI BLVNGSLA-L IWDDLASLCL PSYHRL----RDLLLIVTRI
.....

              860      870      880      890      900
10 HIV2----- LQLIYQNLRD WLRRLTA-F LQYGCEWIQE AFQ----AAA RATRETL-
*      *      * * * *
HIV1----- VELLG--RRG WEALXYWNL LQYWSQELKN SAVSLNATA IAVAECTDRV
.....

              910      920      930      938
HIV2----- ----AGACRG LWRVLERIGR GILAVPRRIR QGAEIALL
**      ***** ** * **
15 HIV1----- IEVVQGACRA -----IRHPRRIR QGLERILL
.....

```

(fig. 2 - suite 2)

23/35

(ENV-mac
FIG.3 (versus
(ENV-ROD

```

      10      20      30      40      50
MGCLGNOLLIAIC--SKCLWIIICIQYVTVFYGVPAHRNATIPLCATKNRDTWGTQCL
:  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :
MM----NOLLIAILLASACLVY-CTQYVTVFYGVPTWKNATIPLCATRNRDTWGTIQCL
      10      20      30      40      50

      60      70      80      90     100     110
PONDDYSELALNVTESFOAHENTVTEQAIEDVWQLFETSIPKCVKLSPLCITHRCNKSET
:  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :
PONDDYQEITLNVTEAFDAWNNTVTEQAIEDVWHLFETSIPKCVKLTPLCVAMKCSSTES
      60      70      80      90     100     110

      120     130     140     150     160     170
DKWGLTKSSSTTTASTTTTTAKSVETROIVNETS--PCVVHONCTGLEQEPHISCKFNM
:  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :
STGNNTTSKST--STTTTTTP-----T-DQEQEISEDTPCARADNCSGLGEEETINCQFNM
      120     130     140     150     160

      180     190     200     210     220     230
TGLKRDKKKKEYNETHWYSADLVCEQGNSTGNESRCYMNHCNTSVIQECCDKDYWDAIRCRY
:  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :
TGLERDKKKQYNETHWYSKDVVCETNNST-NQTQCYMNHCNTSVITESCKHYWDAIRFRY
      170     180     190     200     210     220

      240     250     260     270     280     290
CAPPGYALLRCNDTNYSGFMPNCSKVYVSSCTRMHETQTSTWFRFNGTRAENRTYIYWHG
:  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :
CAPPGYALLRCNDTNYSGFAPNCSKVYVASTCTRMHETQTSTWFGFNGTRAENRTYIYWHG
      230     240     250     260     270     280

      300     310     320     330     340     350
RDNRTIISLNKHYNLTMKRRPGNKTVPYTIMSALVFHS--QPVNERPKQAWCRFGGNW
:  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :
RDNRTIISLNKYNNLSLHCKRPGNKTVKQIMLSGHVVFHSHYQPINRPROAWCWFKGKW
      290     300     310     320     330     340

      360     370     380     390     400
KEAIIKEYKQTIYKHPRYTGTNNTDKINLTAPRGG-DPEVTFMWTNCRGEFLYCKMHWFLN
:  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :
KDAHQEVKETLAKHPRYRGTDNRNISFAAPGKGSDEPVAYMWTNCRGEFLYCNMTWFLN
      350     360     370     380     390     400

```

FIG. 3

```

      420      430      440      450      460
WVEDRSLTTOKPKERHKRNYVPCHIRQIINTWHKVGKNVYLPREGDLTCNSTVTSIIAN
: :      : : : : : : : : : : : : : : : : : : : : : : : : : :
WIEN-----KT-H-RNYAPCHIKQIINTWHKVGGRNVYLPREGELSCNSTVTSIIAN
      410      420      430      440      450

```

```

      480      490      500      510      520
INWTDGNQTSITMSAEVAELRYLELGDYKLVETPIGLAPTNYKRYTTG-GTSRNKRGVF
:  :  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::
IDWONNNQTNITFSAEVAELRYLELGDYKLVETPIGFAPTKEKRYSSAHG--RHTRGVF
      460      470      480      490      500      510

```

540 550 560 570 580
 VLGFLGFLATAGSAMGAASLTVTAAQSRTLLAGIVQQQQQLLDVYKROQELLRLTVHGTKN
 ::::::::::::::::::::::: ::
 VLGFLGFLATAGSAMGAASLTVSAQSRTLLAGIVQQQQQLLDVYKROQELLRLTVHGTKN
 520 530 540 550 560 570

```

      600      610      620      630      640
LQTRYSAIEKYLKDOAQLNAHGCAFRQVCHTTPWPNASLTPDWNNETWQEWERKYDFLE
:: :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: ::
LQARVTAIEKYLODQARLNSHGCAFRQVCHTTPWYNDSLAPDWDNMTWQEWERKYRYLE
      580      590      600      610      620      630

```

```

      660      670      680      690      700
ANITALL EEAQIQQEKNNHYELQKLN SHDVF GNNHFDLTSHIKYIOYGIYIIVGVILLRIVI
::: ::::: ::::: ::::: ::::: ::::: ::::: ::::: ::::: ::::: :::::
ANISKLEQAQIQQEKNNHYELQKLN SHDIF GNNHFDLTSHWVKYIOYGVLIIVAVIALRIVI
      640      650      660      670      680      690

```

YIVQMLARLRQGYRPVFSSPPSYFQ+THTQQDPALPTKEGKKGGGGSGGNSSWPWQIEY
:
:::
YVQMLSRLRKGYRPVFSSPPGYIQIHIHKDRGPANEETEEDGGSNGGDYHPWIAY

```

      780      790      800      810      820
IMFLIROLIRLLTWLFSNCRTLLSRAYQILOPIFORLSATYGEFGEVLRLELTYYLOYGWS
::: ::: ::: ::: ::: ::: ::: ::: ::: ::: ::: ::: ::: :::
IMFLIROLIRLLTRLYSICRDLRSFLLTQLIYONLRDW-----LRLRTAFLOYGCE
      760      770      780      790      800

```

840 850 860 870 880
YFOEAVQAA-RDLRORLLRA-RGEKLWEALRGGRWILAIPRRIROGLELTLL
:: :: : : : : : : : : : : : : : : : :
WIQEAFOAAAARATRETLACGCG--LWRVLERIGILAYPRRIROGAETALL
810 820 830 840 850

(fig. 3-suite 1)

25 / 35

FIG. 4 (GAG-mac
(versus
(GAG-ROD

[illegible]

FIG. 4

27/35

FIG.5

(POL-mac
(versus
(POL-ROD

```

      10      20      30      40      50
VLELWEGRTLCKAMOSPKKTMLEMMKNGPCYGMPPKQTGGFFRPHPLGKEAPQFPHGSS
      :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: ::
      TGRFFRTGPLGKEAPQLPRGPS
                        10      20

      70      80      90      100
ASGADANCSPRRTSCGSAKELHALGQAAERKOREALQGGDRGF-----
      :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: ::
SAGADTNSTPSGSSSGSTGEIYAAREKTERAERETIQGSDRGLTAPRAGGDTIQGATNRG
      30      40      50      60      70      80

      110      120      130      140      150      160
-AAPQFSLWRRPVYTAHIEGQPVEVLLDTGADDSIVTGIELGPHYTPKIVGGIGGFINTK
      :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: ::
LAAPQFSLWKRPPVYTAHIEGQPVEVLLDTGADDSIVAGIELGNNYSPKIVGGIGGFINTK
      90      100      110      120      130      140

      170      180      190      200      210      220
EYKNVEIEVLGKRIKGTIMTGDTPINIFGRNLLTALGMSLNLPIAKVEPVKSPKPKGKDG
      :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: ::
EYKNVEIEVLNKKVRATIMTGDTPINIFGRNILTALGMSLNLPIAKVEPVKIMLKPKGKDG
      150      160      170      180      190      200

      230      240      250      260      270      280
PKLKQWPLSKEKIVALREICEKMEKDGQLEEAPPTNPYNTPTFAIKKKOKNKKWRMLIDFR
      :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: ::
PKLRQWPLTKEKIEALKEICEKMEKEGQLEEAPPTNPYNTPTFAIKKKOKNKKWRMLIDFR
      210      220      230      240      250      260

      290      300      310      320      330      340
ELNRYTQDFTEVQLGIPHPAGLAKKRKITVLDIGDAYFSIPLDEEFRQYTAFTLPSVYNN
      :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: ::
ELNKYTQDFTEIQLGIPHPAGLAKKRKITVLDVGDYFSIPLHEDFRPYTAFTLPSVYNN
      270      280      290      300      310      320

      350      360      370      380      390      400
EPGKRYIYKVLPGWKGSPIAFQYTHRHVLEPFRKANPDVTLVQYMOOILIASDRTOLEH
      :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: ::
EPGKRYIYKVLPGWKGSPIAFQHTHRQVLEPFRKANKBVIIQYMOOILIASDRTOLEH
      330      340      350      360      370      380

```

FIG.5

[illegible]

(fig.5-suite 1)

31/35

(R.mac
FIG. 7 (versus
(R.ROD

```
      10      20      30      40      50
ME---ERPPENEGPQREPWDEWVVEVLKELKEEALKHFOPRLLTALGNHIYNRHGDTLE
:  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :
MAEAPTELPPVDGTPLEPGDEWIIIEILREIKEEALKHFOPRLLIALGKYIYTRHGDTLE
      10      20      30      40      50
      60      70      80      90     100
GAGELIRILQRALFIHFRSGCSHSRIGQPGGGNPLSTIPPSRSMLE
:  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :
GARELIKVLQRALFTHFRA GCGHSRIGQTRGGNPLSAIPTPRNMQ
      70      80      90     100
```

FIG. 7

33/35

(F.mac
FIG.9 (versus
 (F.ROD

```

      10      20      30      40      50
MGGAISKRRSKPPEICD-RDSCGRVGRNYGRLFK-GVEDGSSQSLGGLDKGLSSLSCEGQ
::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::
MGASGSKKHSRPPRGLOERLLRARAGACGGYWNESGGEYSRFQE--GSDREOKSPSCEGR
      10      20      30      40      50

      60      70      80      90     100     110
KYNQGEYMNTPHWRNPAERKKLPYRKQNIIDDEEDDLVGIPYEARVPLRTMSYKLAID
:  :  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::
QYQGGDFMNTPHKDPAAEREKNLYRQQNMDDVDSDDDQVRYSVTPKVPLRPMTHRLAID
      60      70      80      90     100     110

      120     130     140     150     160     170
MSHFIKEKGGLEGIYYARRHRILDIYLEKEEGIIPDWOI--MSGPGIRYLMFGWLWKL
::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::
MSHLIKTRGGLEGMFYSERRHKILNIYLEKEEGIIADWQNYTH-GPGVRYPMHFGWLWKL
      120     130     140     150     160     170

      180     190     200     210     220     230
IPVNVSDAEAEDEEHYLVHPAQT SQWDDPHGEVLANKFDPTLAYTYEAYIRYPEEFGSKS
::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::
VPVDVPOEGEDTETHCLVHPAQT SKFDDPHGETLVNEFDPLLAYS YEAFIRYPEEFGHKS
      180     190     200     210     220     230

      240     250     260
GLSEKEVKRRLAARGLLEMADRKETS
::  ::  ::  ::  ::  ::
GLPEEENKARLKARGIPFS
      240     250

```

FIG. 9

34/35

(TAT.mac
FIG.10 (versus
 (TAT.ROD

```

      10      20      30      40      50
METPLREQENSLESSNERSSYISEAAAAIPESANLGEEILSQLYRPLEACYNTCYCKKCC
: : : : : : : : : : : : : : : : : : : : : : : : : : : : : :
METPLKAPESSLKSCNEPFSRTSEQDVATQELARQGEEILSQLYRPLETCNNSCYCKRCC
      10      20      30      40      50

      70      80      90      100     110
YHCQFCFLKKGLGISYEKSHRRRRTPKKAKANTSSASNERP---IPNRIRLCOPKKAKKE
: : : : : : : : : : : : : : : : : : : : : : : : : : : : : :
YHCQMCFLNKGLGICYERKGRRRRTPKKTKTHPSPT----PKSISTRGDSQPTKKQKK
      70      80      90      100     110

      120     130
TYEAAVATAPGLGR
: : : : : : : :
TYEATVETDTGPR
      120     130

```

FIG. 10

35/35

FIG. 11 (ART.mac
(versus
(ART.ROD

```
      10      20      30      40      50
MRSHTGEEELRRRLRLIHLLHQTSKYGLSWKSAAYRHLLVDPYPTGSGSANORRQKRRRW
:  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :
MNERADEEGLQRLRLIRLLHQTN-----PYPGPGTASORRRRRRW
      10      20      30      40

      70      80      90      100     110
RQRWQOLLALADRIYSFPDPPTDTPLDLAIQQLQNLAIESIPDPPTNIPEALCDLRRIR
:  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :
KQWRQILALADSIYTFDPDPADSPLDQTIQHLQGLTIQELPDPPTHLPESQRLAET
      50      60      70      80      90     100
```

SPQA

FIG. 11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 88/00025

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) *		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC <div style="text-align: center;">4 C 07 K 7/10, 7/06, C 12 N 15/00, G 01 N 33/569,</div> Int. Cl. 4: A 61 K 39/21, A 61 K 37/02		
II. FIELDS SEARCHED		
Minimum Documentation Searched 7		
Classification System	Classification Symbols	
Int. Cl. 4	A 61 K 39/00, A 61 K 37/00, C 07 K 7/00, G 01 N 33/00, C 12 N 15/00	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched 8		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT 9		
Category *	Citation of Document, 11 with indication, where appropriate, of the relevant passages 12	Relevant to Claim No. 13
X, Y	WO, A, 86/02383 (PASTEUR) 24 April 1986, see pages 21-34, 55-60; claims 1-16 --	1-36
X, Y	US, A, 4629783 (W.L. COSANT) 16 December 1986, see columns 15,16; claims 1-42 --	1-36
X	EP, A, 0199301 (HOFFMANN-LA ROCHE & CO.) 29 October 1986, see columns 27-42; claims 1-42 --	1,2,6-12,14-21,24
X	EP, A, 0187041 (GENENTECH) 9 July 1985, see pages 79-81, claims 1-18; pages 82,83, claims 24-38 --	1,2,6-12,14-21,24
Y	Science, vol. 232, 1985, American Association for the Advancement of Science, (Washington, DC, US) P.J. Kanki et al.: "New human T-lymphotropic retrovirus related to simian T-lymphotropic virus type III (STLV-III _{AGM})" pages 238-243 see the whole document --	1-36
Y	Science, vol. 233, 18 July 1986, American Association for the Advancement of Science,	1-36
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>* Special categories of cited documents: 10</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&" document member of the same patent family</p> </div> </div>		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report	
10 June 1986 (10.06.86)	7 July 1988 (07.07.88)	
International Searching Authority	Signature of Authorized Officer	
EUROPEAN PATENT OFFICE		

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT (CONTINUED FROM THE SECOND SHEET)		
Category *	Citation of Document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to Claim No
	(Washington, DC, US) F. Clavel et al.: "Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS", pages 343-346 see the whole document --	
Y	Nature, vol. 324, 18/25 December 1986, MacMillan Eds. (Londres, GB) F. Clavel et al.: "Molecular cloning and polymorphism of the human immune deficiency virus type 2", pages 691-695 see the whole document --	1-36
Y	Nature, vol. 321, 22 May 1986 MacMillan Eds. (Londres, GB) M. Murphey-Corb et al.: "Isolation of an HTLV-III-related retrovirus from macaques with simian AIDS and its possible origin in asymptomatic mangabeys", pages 435-437 see the whole document --	1-36
P,X	WO, A, 87/02038 (ONCOGEN) 9 April 1987, see pages 114-117; claims 31-55 --	1,2,6-12,14- 21,24
P,X	Journal of Cellular Biochemistry, Supplement 11D, UCLA Symposia on Molecular & Cellular Biology, 29 March - 1 May 1987, Symposium on human retroviruses, 16th Annual Meeting UCLA, see page 44, abstract P112: "Human retroviruses, cancer and AIDS: approaches to prevention and therapy" --	1-36
P,Y	FR, A, 2593189 (PASTEUR) 24 July 1987, see page 8, lines 17-26; pages 13-15, claims 1-18 --	1-36
P,Y	Nature, vol. 326, No. 6113, 9-15 April 1987, MacMillan Eds. (Londres, GB) H. Kornfeld et al.: "Cloning of HTLV-4 and its relation to simian and human immunodeficiency viruses" pages 610-613, see the whole document --	1-36
P,Y	Nature, vol. 326, 16 April 1987, MacMillan Eds. (Londres, GB) M. Guyader et al.: "Genome organization and transactivation of the human immunodeficiency virus type 2, pages 662-669, see the whole document --	1-36
P,Y	FEBS Letters, vol. 218, No. 2, June 1987, Eds. Elsevier Sienncc Publishers B.V. (Biomedical Division), 1987 Federation of European Biochemical Societies M.J.E. Sternberg et al.: "Prediction of antigenic determinants and secondary structures of the major AIDS virus proteins", pages 231-237 --	1-36

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM THE SECOND SHEET

see the whole document

V. ☐ OBSERVATIONS WHERE CERTAIN CLAIMS WERE FOUND UNSEARCHABLE ¹

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2) (a) for the following reasons:

1. ☐ Claim numbers because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claim numbers because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claim numbers because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of PCT Rule 6.4(a).

VI. ☐ OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING ²

This international Searching Authority found multiple inventions in this international application as follows:

Claims 1, 2, 6-21, 23-36

Claims 1, 2, 6-21, 23-36 all in part 3-5

Claims 23, 25-28, 34-36 all in part 22, 24, 29

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims of the international application.
2. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims of the international application for which fees were paid, specifically claims:
3. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim numbers:
4. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, the international Searching Authority did not invite payment of any additional fee.

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by applicant's protest.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

FR 8800025

SA 20445

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 23/06/88. The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A- 8602383	24-04-86	FR-A- 2571968	25-04-86
		AU-A- 5061785	02-05-86
		EP-A- 0201540	20-11-86
		JP-T- 62500592	12-03-87
		WO-A- 8604336	31-07-86
		AU-A- 5320086	13-08-86
		EP-A- 0211022	25-02-87
		JP-T- 62502095	20-08-87
US-A- 4629783	16-12-86	EP-A- 0201716	20-11-86
		WO-A- 8606414	06-11-86
		AU-A- 5572786	16-10-86
		AU-A- 5773386	18-11-86
		EP-A- 0220273	06-05-87
		JP-T- 62502617	08-10-87
		AU-B- 571128	31-03-88
EP-A- 0199301	29-10-86	AU-A- 5636386	23-10-86
		JP-A- 62012799	21-01-87
EP-A- 0187041	09-07-86	JP-A- 61233700	17-10-86
WO-A- 8702038	09-04-87	AU-A- 6299286	09-04-87
		BE-A- 905492	25-03-87
		GB-A- 2181435	23-04-87
		FR-A- 2587720	27-03-87
		SE-A- 8604007	26-03-87
		NL-A- 8602422	16-04-87
		FR-A- 2593519	31-07-87
		JP-A- 63068075	26-03-88
FR-A- 2593189	24-07-87	WO-A- 8704459	30-07-87
		AU-A- 6891187	14-08-87
		EP-A- 0239425	30-09-87

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale N° PCT/FR 88/00025

I. CLASSEMENT DE L'INVENTION (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) ⁷		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
CIB ⁴ : C 07 K 7/10, 7/06, C 12 N 15/00, G 01 N 33/569, A 61 K 39/21, A 61 K 37/02		
II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTÉ		
Documentation minimale consultée ⁸		
Système de classification	Symboles de classification	
CIB ⁴	A 61 K 39/00, A 61 K 37/00, C 07 K 7/00, G 01 N 33/00, C 12 N 15/00	
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté ⁹		
III. DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS ¹⁰		
Catégorie ^a	Identification des documents cités, ¹¹ avec indication, si nécessaire, des passages pertinents ¹²	N° des revendications visées ¹³
X, Y	WO, A, 86/02383 (PASTEUR) 24 avril 1986, voir pages 21-34, 55-60; revendications 1-16	1-36
X, Y	US, A, 4629783 (W.L. COSANT) 16 décembre 1986, voir colonnes 15,16; revendications 1-42	1-36
X	EP, A, 0199301 (HOFFMANN-LA ROCHE & CO.) 29 octobre 1986, voir colonnes 27-42; revendications 1-42	1,2,6-12, 14-21,24
X	EP, A, 0187041 (GENENTECH) 9 juillet 1986, voir pages 79-81, revendications 1-18; pages 82,83, revendications 24-38	1,2,6-12, 14-21,24
Y	Science, vol. 232, 1985, American Association for the Advancement of Science, (Washington, DC, US) P.J. Kanki et al.: "New human T-lymphotropic retrovirus related to simian T-lymphotropic virus type III (STLV-III) AGM)	1-36
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>^a Catégories spéciales de documents cités: ¹¹</p> <p>« A » document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>« E » document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>« L » document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>« O » document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>« P » document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>« T » document ultérieur publié postérieurement à la date de dépôt international ou à la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>« X » document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive</p> <p>« Y » document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier.</p> <p>« & » document qui fait partie de la même famille de brevets</p> </div> </div>		
IV. CERTIFICATION		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale	
10 juin 1986	- 7 JUL 1988	
Administration chargée de la recherche internationale	Signature du fonctionnaire autorisé	
OFFICE EUROPEEN DES BREVETS	P.C.G. VAN DER PUTTEN	

III. DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS (SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDICUÉS SUR LA DEUXIÈME FEUILLE)		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec indication, si nécessaire, des passages pertinents	N° des revendications visées
	pages 238-243 voir le document en entier --	
Y	Science, vol. 233, 18 juillet 1986, American Association for the Advancement of Science, (Washington, DC, US) F. Clavel et al.: "Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS", pages 343-346 voir le document en entier --	1-36
Y	Nature, vol. 324, 18/25 décembre 1986, MacMillan Eds. (Londres, GB) F. Clavel et al.: "Molecular cloning and polymorphism of the human immune deficiency virus type 2", pages 691-695 voir le document en entier --	1-36
Y	Nature, vol. 321, 22 mai 1986, MacMillan Eds. (Londres, GB) M. Murphey-Corb et al.: "Isolation of an HTLV-III-related retrovirus from macaques with simian AIDS and its possible origin in asymptomatic mangabeys", pages 435-437 voir le document en entier --	1-36
P,X	WO, A, 87/02038 (ONCOGEN) 9 avril 1987, voir apges 114-117; revendicaions 31-55 --	1,2,6-12, 14-21,24
P,X	Journal of Cellular Biochemistry, Supplement 11D, UCLA Symposia on Molecular & Cellular Biology, 29 mars - 1 mai 1987, Symposium on human retroviruses, 16th Annual Meeting UCLA, voir page 44, abrégé P112: "Human retroviruses, cancer and AIDS: approaches to prevention and therapy" --	1-36
P,Y	FR, A, 2593189 (PASTEUR) 24 juillet 1987, voir page 8, lignes 17-26; pages 13-15, revendications 1-18 --	1-36
P,Y	Nature, vol. 326, no. 6113, 9-15 avril 1987, MacMillan Eds. (Londres, GB) H. Kornfeld et al.: "Cloning of HTLV-4 and its relation to simian and human immunodeficiency viruses" pages 610-613, voir le document en entier --	1-36

III. DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS (SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDICÉS SUR LA DEUXIÈME FEUILLE)		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec indication, si nécessaire, des passages pertinents	N° des revendications visées
P,Y	Nature, vol. 326, 16 avril 1987, MacMillan Eds. (Londres, GB) M. Guyader et al.: "Genome organization and transactivation of the human immuno- deficiency virus type 2, pages 662-669, voir le document en entier	1-36
P,Y	FEBS Letters, vol. 218 ⁷ , no. 2, juin 1987, Eds. Elsevier Science Publishers B.V. (Biomedical Division), 1987 Federation of European Biochemical Societies M.J.E. Sternberg et al.: "Prediction of antigenic determinants and secondary structures of the major AIDS virus proteins", pages 231-237 voir le document en entier -----	1-36

SUIVE DES RENSEIGNEMENTS INDICUÉS SUR LA DEUXIÈME FEUILLE

V. OBSERVATIONS LORSQU'IL A ÉTÉ ESTIMÉ QUE CERTAINES REVENDICATIONS NE POUVAIENT PAS FAIRE L'OBJET D'UNE RECHERCHE¹

Seon l'article 17.2) a) certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. ☐ Les revendications numéros..... se rapportent à un objet à l'égard duquel la présente administration n'a pas l'obligation de procéder à la recherche, à savoir:

2. ☐ Les revendications numéros..... se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas les conditions prescrites dans une mesure telle qu'une recherche significative ne peut être effectuée, précisément:

3. ☐ Les revendications numéros..... sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément à la deuxième et à la troisième phrases de la règle 6.4.4) du PCT.

VI. OBSERVATIONS LORSQU'IL Y A ABSENCE D'UNITÉ DE L'INVENTION²

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la présente demande internationale, c'est-à-dire:

Revendications 1,2,6-21,23-36

Revendications 1,2,6-21,23-36 toutes partiellement 3-5

Revendications 23,25-28,34-36 toutes partiellement 22,24,29

1. ☒ Comme toutes les taxes additionnelles demandées ont été payées dans les délais, le présent rapport de recherche internationale couvre toutes les revendications de la demande internationale pouvant faire l'objet d'une recherche.

2. ☐ Comme seulement une partie des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais, le présent rapport de recherche internationale couvre seulement celles des revendications de la demande pour lesquelles les taxes ont été payées, c'est-à-dire les revendications:

3. ☐ Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale est limité à l'invention mentionnée en premier dans les revendications; elle est couverte par les revendications numéros:

4. ☐ Etant donné que toutes les revendications susceptibles de faire l'objet d'une recherche le pouvaient sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration chargée de la recherche internationale n'a sollicité le paiement d'aucune taxe additionnelle.

Remarque quant à la réserve

☐ Les taxes additionnelles de recherche étaient accompagnées d'une réserve du déposant.

☒ Aucune réserve n'a été faite lors du paiement des taxes additionnelles de recherche.

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE
RELATIF A LA DEMANDE INTERNATIONALE NO.**

FR 8800025
SA 20445

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche international visé ci-dessus.
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 23/06/88
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO-A- 8602383	24-04-86	FR-A- 2571968	25-04-86
		AU-A- 5061785	02-05-86
		EP-A- 0201540	20-11-86
		JP-T- 62500592	12-03-87
		WO-A- 8604336	31-07-86
		AU-A- 5320086	13-08-86
		EP-A- 0211022	25-02-87
		JP-T- 62502095	20-08-87
US-A- 4629783	16-12-86	EP-A- 0201716	20-11-86
		WO-A- 8606414	06-11-86
		AU-A- 5572786	16-10-86
		AU-A- 5773386	18-11-86
		EP-A- 0220273	06-05-87
		JP-T- 62502617	08-10-87
		AU-B- 571128	31-03-88
EP-A- 0199301	29-10-86	AU-A- 5636386	23-10-86
		JP-A- 62012799	21-01-87
EP-A- 0187041	09-07-86	JP-A- 61233700	17-10-86
WO-A- 8702038	09-04-87	AU-A- 6299286	09-04-87
		BE-A- 905492	25-03-87
		GB-A- 2181435	23-04-87
		FR-A- 2587720	27-03-87
		SE-A- 8604007	26-03-87
		NL-A- 8602422	16-04-87
		FR-A- 2593519	31-07-87
		JP-A- 63068075	26-03-88
FR-A- 2593189	24-07-87	WO-A- 8704459	30-07-87
		AU-A- 6891187	14-08-87
		EP-A- 0239425	30-09-87

EPO FORM P0472

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82